UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 260

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MENOMETRORRAGIES FONCTIONNELLES DE L'ADOLESCENCE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 15 Décembre 1954

PAR

Jacques-Pierre-Jean LAJONIE
Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales

Né à Poitiers (Vienne) le 5 Octobre 1928

Examinateurs de la Thèse	MM. MAGENDIE, professeur	*Président*
	CREYX, professeur	
	LENG-LÉVY, agrégé	*Juges*
	LAVIGNOLLE, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DELBREL, 20, RUE CONDILLAC

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0004

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 260

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES MENOMETRORRAGIES FONCTIONNELLES DE L'ADOLESCENCE

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 15 Décembre 1954

PAR

Jacques-Pierre-Jean LAJONIE
Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales

Né à Poitiers (Vienne) le 5 Octobre 1928

Examinateurs de la Thèse

MM MAGENDIE, professeur. ..... *Président.*
CREYX, professeur..... *Juges*
LENG-LÉVY, agrégé.....
LAVIGNOLLE, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE DELBREL, 20, RUE CONDILLAC

1954

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX
id.	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
id.	MASSÉ
Clinique d accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.

	MM.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
id.	QUILICHINI
Pharmacie (3e Section.)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
id.	LENG-LÉVY
id.	MORETTI
id.	LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER
id.	CHAVANNAZ
id.	VILLAR
id.	TINGAUD
id.	DEPAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE
id.	FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et Médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
id.	PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER
id.	VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

Bien faible témoignage de ma gratitude et de ma profonde affection.

A MA FAMILLE

A TOUS CEUX
QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Monsieur le Médecin General de 1re Classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur LAVIGNOLLE

Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hopitaux

Monsieur le Docteur LENG-LEVY

Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hopitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's Medal for Courage in the Cause of Freedom
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur CREYX

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hopitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MAGENDIE

Professeur de Clinique Gynécologique

Chirurgien des Hopitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Officier d'Instruction Publique

Qui a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et nous guider dans son élaboration par ses critiques et ses conseils.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour la sollicitude qu'il nous a témoignée et l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

INTRODUCTION

Les travaux anciens et les quelques publications les plus récentes concernant les ménométrorragies fonctionnelles de l'adolescence laissent toutes percer la même incertitude sur la pathogénie de ces troubles hémorragiques, dont le traitement est par ailleurs très différent selon les auteurs.

Il nous a paru intéressant d'essayer de faire le point sur les diverses étiologies envisagées, puis de rechercher dans l'étude clinique des critères éventuels de formes évolutives différentes, et enfin d'étudier les données d'un examen gynécologique moderne et, chaque fois que nous le pouvions, d'en donner les résultats.

Nous avons ensuite rapporté trois observations originales dont les circonstances d'apparition ou la description clinique sont des plus intéressantes ainsi que les résultats des examens paracliniques qui ont pu être pratiqués.

Nous appuyant alors sur les conclusions des chapitres étiologique, clinique et paraclinique, et sur nos observations personnelles, nous avons pensé pouvoir esquisser un bref chapitre sur la pathogénie de ces troubles hémorragiques.

Les traitements modernes envisagés dans un dernier chapitre montreront à la fois les progrès notoires qui ont pu être récemment réalisés, et l'insuffisance de nos connaissances sur l'étiologie et la pathogénie des ménométrorragies fonctionnelles de l'adolescence.

HISTORIQUE

L'évolution des conceptions pathogéniques et thérapeutiques des hémorragies utérines de l'adolescence a été marquée dans les quinze dernières années par la direction toute nouvelle qu'elles ont prises sous la poussée du développement de l'endocrinologie. Ce changement d'orientation nous autorise à distinguer deux étapes successives dans cette évolution.

Dans la première, il a été largement fait appel aux troubles lésionnels de l'appareil génital ou à des syndromes généraux pour expliquer les cas cliniques, dont la littérature de cette époque nous offre de nombreux exemples.

Au contraire, dans les travaux de la seconde, l'observation clinique tend à perdre beaucoup de son importance en regard de l'étude des résultats des investigations cliniques biologiques et anatomo-pathologiques.

Issenius (1618) et après lui Darmault, Hamonic et d'autres auteurs ont incriminé la syphilis comme capable par des altérations de la crase sanguine de provoquer des hémorragies utérines chez la femme et la jeune fille. Bennet (1841) attribue certaines hémorragies dénommées par lui « métrites des vierges » à un facteur infectieux. Mais malgré les recherches de l'époque pasteurienne (Richelot, Doleris), celui-ci ne peut être découvert. Au

travail de Courty qui distinguait les hémorragies idiopathiques et symptomatiques, Bouilly apporte une confirmation par son étude des « métrorragies d'origine ovarienne », tandis que Mme Marschall, Durozier et Johnson insistent successivement sur le rôle des affections cardiaques et rénales. Lawson-Tait (1876), Battey et Hogar guérissent des ménorragies graves par l'ablation chirurgicale des ovaires et inaugurent ainsi la thérapeutique chirurgicale de ces troubles.

La découverte des variations cycliques de l'endomètre due aux travaux de Richelot et Doleris (1902), de Hirtschman et Adler, précède celle de cet aspect particulier d'hyperplasie de la muqueuse utérine que décrit Schroeder en 1912. Dans une publication portant sur l'étude de 62 cas, il insiste sur la concomitance fréquente d'altérations de la structure de l'ovaire qui prend souvent un aspect kystique, et de la muqueuse utérine hyperplasiée; il crée pour désigner cet état, le terme de « métropathie hémorragique ». Après lui, Novak, Kurzrok, Kauffmann, Damm et Chome, Champy, Giacche, Bloch étudieront les états hyperplasiques de l'endomètre. Et si certains auteurs, Kauffmann, Szarska en font la condition indispensable d'hémorragies non organiques, d'autres auteurs, Bloch, Kreis, Sutherland, Hamblen se sont plus récemment opposés à cette conception dont Schroeder était l'auteur.

En 1912, Forgue et Massabuau mettent l'accent sur l'analogie des troubles hémorragiques de la puberté et de la ménopause qu'ils attribuent à un trouble de la sécrétion de l'ovaire, responsable selon eux, des phénomènes physiologiques de la menstruation. La même année, Weill, P.-E. fait une intéressante publication sur les états hémorragipares et leur liaison avec les hémorragies de la jeune fille.

De nombreux travaux se succéderont alors qui étudieront surtout l'état de la muqueuse utérine et des ovaires

(Moulonguet), l'influence des maladies et affections générales, de la syphilis héréditaire en particulier à laquelle la plupart des auteurs reconnaissent une grande part dans l'étiologie.

La découverte en 1923 de la folliculine par Allen et Doisy allait ouvrir l'ère des recherches hormonales. Zondek, entre autres auteurs, pratique des dosages de la folliculine qui l'amènent à distinguer des états d'hyper et d'hypofonctionnement ovarien. Les troubles du fonctionnement des autres glandes endocrines seront successivement envisagés : Vogt, Cotte, Ulrich étudieront le rôle des ilôts pancréatiques et les résultats de l'insulinothéraphie, Mazer, les troubles de la fonction thyroïdienne et Beclere, Cotte, Zondeck, ceux de la fonction hypophysaire et des liaisons hypophyso-ovariennes.

Les rapports que firent Bloch et Kreis au Congrès des obstétriciens et gynécologues de Lausanne en 1939 et la discussion qui les suivit firent le point des conceptions alors admises. Nous avons montré qu'elles étaient très diverses et il est important de noter la très faible part qu'elles faisaient encore aux acquisitions de l'hormonologie et aux traitements qui en découlaient. Cependant, depuis quelques années, certains auteurs insistaient sur l'importance des troubles hypophyso-ovariens. Beclere et Simonnet pratiquaient depuis 1934 des dosages hormonaux et traitaient certaines hémorragies par des hormones sexuelles. Gilbert-Dreyfus en 1936 créait la notion d' « hyperfolliculinie » pour désigner un syndrome dans lequel entraient des troubles hémorragiques non organiques. Dans les pays anglo-saxons les traitements hormonaux étaient utilisés par Hamblen et Kurzrok.

Les travaux de ces auteurs ne reçurent leur consécration que du jour où, en 1946, et plus tôt dans les pays anglo-saxons, l'utilisation des hormones sexuelles devint possible

et apparut souhaitable grâce au progrès qu'avait permis la mise au point des techniques de leur fabrication ou de leur extraction, progrès qui les avaient rendues plus efficaces et moins coûteuses. Pendant quelques années les théories qui attribuaient les hémorragies utérines fonctionnelles à un dysfonctionnement ovarien, en général à type hyperfolliculinique, firent autorité.

Mais les travaux plus récents semblent avoir quelque peu atténué la simplicité du mécanisme invoqué et nous faire entrevoir une nouvelle étape où la pathogénie sinon le traitement de ces troubles « fonctionnels », s'appuyeront sur les données complexes que ne cessent de nous découvrir l'observation et les techniques modernes d'investigation.

DÉFINITIONS

A la suite d'Ulrich qui l'avait le premier utilisée en 1935 pour désigner les troubles hémorragiques non organiques apparaissant chez la jeune fille, Bloch a repris à son compte l'expression de « *méno-métrorragies fonctionnelles de l'adolescence* ». Cette expression, adoptée par certains auteurs français nous paraît, sous les réserves que nous ferons, la plus satisfaisante de toutes celles qui ont pu être proposées. Les termes de « ménorragies », « métrorragies », « hémorragies utérines » combinés avec ceux de « virginales », « de la puberté », « de l'adolescence » ou « de la jeune fille » ont été employés dans le même sens. Ces différentes expressions désignent toujours ou presque les mêmes faits cliniques.

Il est important d'insister sur certaines confusions que pourrait introduire l'emploi de cette expression. D'abord, il faut noter que tout récemment encore on considérait ces troubles hémorragiques comme « *essentiels* », et que tous les efforts se portaient vers la recherche d'une étiologie en dehors de la sphère de l'appareil génital puisqu'on ne pouvait que très rarement mettre en évidence une lésion ou une altération de la structure de celui-ci. De nombreuses observations furent ainsi groupées sous des

étiquettes différentes, alors que les arguments en faveur des étiologies invoquées paraissent avoir été très faibles.

Depuis la connaissance de troubles fonctionnels comme facteurs d'hémorragies, la tendance est au contraire (Beclere) d'éliminer du cadre des ménométrorragies de l'adolescence, toutes les formes qui sont en rapport avec un trouble ou une lésion extragénitaux. C'est là restreindre singulièrement le sens de l'expression et sous-entendre que ces troubles sont tous « essentiels ». Cliniquement une telle hypothèse est fausse et nous étudierons donc dans le cadre des ménométrorragies de l'adolescence certaines formes en rapport avec des causes d'ordre général.

Il est encore une précision à apporter concernant le terme « *fonctionnel* ». Une affection fonctionnelle peut, semble-t-il, se définir comme ne comportant pas de lésions organiques. Nous n'essayerons pas de cerner la définition générale de celles-ci, mais nous pouvons penser que dans le cas qui nous occupe ici, ces lésions sont représentées par les tumeurs de l'ovaire ou de l'utérus ou des lésions à type par exemple d'endométriose. Par contre, nous ne saurions être aussi affirmatifs pour assigner leur place à une atrophie de la muqueuse utérine, aux kystes folliculiniques ou même à l'état d'hyperplasie glandulo-kystique, dont l'existence est souvent retrouvée à l'examen complet des malades. Ces états sont-ils reversibles et par là même fonctionnels? Il semble que oui en général, mais, comme nous le verrons au Chapitre du traitement, ils ne le sont pas toujours facilement ou totalement. On ne saurait donc restreindre le cadre des ménométrorragies fonctionnelles jusqu'à éliminer tous les cas en rapport avec une lésion de l'appareil génital, puisque la notion même de lésion et ses limites sont difficiles à établir.

En résumé, l'expression de « ménométrorragies fonctionnelles de l'adolescence » peut être employée dans des formes cliniques très diverses et il paraîtrait dangereux de lui assigner un sens trop précis. Nous proposons donc d'y voir seulement la désignation d'un trouble pouvant survenir plus spécialement dans certaines modalités à l'âge de l'adolescence, *trouble qui n'a pas de substratum anatomique grossier au niveau de l'appareil génital* et dont enfin, comme nous le verrons, l'évolution ou la pathogénie ne sont pas uniques.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DES CIRCONSTANCES D'APPARITION ET DES FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

1° — *Antécédents héréditaires.*

L'existence de tares ou de maladies chroniques familiales est fréquemment retrouvée à l'examen des antécédents. La syphilis, au premier rang de ces affections dans les publications anciennes (Bloch, Cotte, Paucot, Beclere), ne tient plus cette place dans les travaux récents, sans doute à cause de la régression générale de la maladie et du rôle moins important qu'on lui accorde maintenant. La tuberculose, les maladies nerveuses, le diabète, les diathèses hémorragiques, et l'alcoolisme chronique seraient moins fréquents.

Dans une de nos observations, l'hérédité familiale ou collatérale s'est révélée assez marquée (observ. n° II).

Beclere a insisté sur l'hérédité des troubles menstruels fonctionnels qui seraient fréquemment observés chez la mère ou les parents collatéraux de la malade (observ. n° I).

2° — *L'hérédo-syphilis.*

Kreis, Paucot, Cotte, Weill, P.-E., ont attribué un rôle de premier plan aux lésions provoquées par la syphilis soit au niveau même de l'utérus soit dans l'organisme entier. Kreis et Joachimovitz ont décrit des lésions particulières de la muqueuse utérine à l'origine, selon eux, des hémorragies fonctionnelles, à type de nécrose du stroma ou de défaut de régénération de la muqueuse utérine (Kreis).

Des observations où les tares syphilitiques héréditaires étaient évidentes ont été classées par ces auteurs sous la même rubrique que d'autres où aucune présomption ne pouvait être tirée de l'anamnèse familiale ou des contextes cliniques. L'argument de l'efficacité thérapeutique des traitements spécifiques dans les deux éventualités a longtemps paru suffisant pour soutenir ce point de vue. Cependant le mode d'action des médicaments antisyphilitiques était très différent selon les cas. D'une façon générale les hémorragies cessaient dès les premières injections (de la première à la cinquième) de cyanure de mercure par exemple, et Martinez-Ferrera souligne dans sa thèse combien la rapidité d'action du traitement lui paraît peu en faveur de son activité à l'égard d'hypothétiques lésions syphilitiques.

On sait en effet combien leur régression est longue à obtenir et le fait se trouvait d'ailleurs confirmé dans ces traitements d'hémorragies fonctionnelles où il était nécessaire, dans certains cas de maintenir le traitement sous peine de voir reprendre les troubles, alors que parfois une seule série de 12 injections de Cy Hg suffisait à obtenir une guérison complète et définitive. Cette action difficilement explicable du Cy Hg est particulièrement bien montrée dans l'observation de Martinez-Ferrera que nous rapportons (observation n° IV).

3°. — *Maladies infectieuses de l'enfance.*

Les oreillons et la typhoïde ont été fréquemment invoqués comme cause éventuelle de troubles hémorragiques de l'adolescence.

4°. — *Maladies hémorragipares et vasculaires.*

Weill, P.-E., Mme Ernst-Thivollet et Ischwall montrent l'existence d'affections typiques ou frustes dues à des dyscrasies sanguines. Bloch rapporte que sur 20 malades observées, 8 présentaient, à des degrés divers, soit des phénomènes de fragilité vasculaire (purpura-épistaxis) soit des signes d'altération du sang (retard à la coagulation — diminution du nombre des plaquettes au-dessous de 100.000).

Weill a su d'autre part montrer la relative fréquence de ces troubles de la crase sanguine. Selon cet auteur, il existerait une certaine prédisposition, sans doute congénitale, dont les effets se feraient sentir à la puberté, ou au cours de toute la vie génitale. Il est en effet fréquent d'assister à des recrudescences de petits phénomènes hémorragiques au moment ou un peu avant le jour des règles; en même temps le taux des plaquettes s'abaisse et le temps de coagulation augmente.

Netter a insisté sur le rôle possible de certains phénomènes de fragilité capillaire ou de troubles vasculaires bénins. Les hémorroïdes, les angiomes, l'acrocyanose lui ont semblé autant d'arguments à faire valoir en faveur d'une certaine pathogénie vasculaire. Mme Dousdebes signale elle aussi la coexistence de ces troubles angio-vasculaires avec des hémorragies utérines fonctionnelles.

5° — *Anomalies du développement somatique.*

Peu d'auteurs ont pu présenter des observations de ménométrorragies de l'adolescence sans insister sur l'aspect anormal des jeunes filles qu'ils avaient examinées. Beclere s'y est beaucoup attaché et a distingué deux groupes : celui des « hyperhormonales » au développement général précoce, souvent un peu obèses, présentant quelquefois un hyperdéveloppement des organes génitaux externes, des seins et de la pilosité, et celui des « hypohormonales » aux caractères inverses.

Mme Dousbedes, dans sa thèse, décrit trois types morphologiques : type « robuste » des jeunes filles bien développées chez qui ne peut être relevée aucune tare, les métrorragies apparaissant dans un état de santé parfaite — type « gracile » d'adolescentes trop minces dont le développement en hauteur s'est fait trop rapidement, qu'elle attribue à une insuffisance pluri glandulaire — type « obèse » de la jeune fille pâle et bouffie, dont la circulation générale est mauvaise, le dévelopement intellectuel souvent très retardé, type s'apparentant à celui de l'insuffisance thyro-ovarienne.

Les deux premiers types rappellent les descriptions de Beclere, et le dernier, les descriptions d'état angiosthénique ou de fragilité vasculaire de Netter.

Flamand, étudiant il est vrai plus spécialement des cas d'hyperfolliculinie, affirme avoir pu mettre en évidence un certain morphogramme typique de cet état. Ce morphogramme se rapprocherait de ceux que l'on obtient chez les ennuchoïdes masculins et dans les syndromes adréno — génitaux (Bastenié) ; il se traduirait par raport au morphotype féminin, par une augmentation du périmètre thoracique et de la hauteur au sol du grand trochanter; la

taille serait un peu supérieure à la moyenne, enfin les diamètres bihuméral et surtout bitrochantérien seraient diminués.

Parmi 20 malades, Bloch en relève 3 souffrant de débilité générale. Dans nos observations, une malade présentait plutôt le type obèse et les deux autres, le type chétif.

6° — *Troubles endocriniens et neuropsychiques.*

Les premiers sont suffisamment évoqués par ces descriptions pour ne pas y insister, les seconds sont retrouvés par certains auteurs, surtout en rapport avec une hérédo-syphilis (Kreis).

7° — *Maladies organiques diverses.*

Rappelons les observations de rétrécissement mitral ou de maladies cardiaques ou rénales. Sans doute ne peut-on parler, à propos des hémorragies qu'elles occasionnent parfois, d'hémorragies fonctionnelles puisque la guérison de l'affection en cause par des traitements spécifiques doit pouvoir en ces cas assurer la guérison des troubles.

8° — *Avitaminoses — Maladies du sang.*

Gaifami, Schuchart ont étudié les rapports de l'avitaminose C, des hémogénies et des ménorragies.

Aschner a trouvé assez souvent des ménorragies chez les chlorotiques, Guggisberg très rarement.

La coïncidence d'une leucémie et d'hémorragies génitales serait rare (Laffont).

En conclusion, il nous paraît intéressant d'insister sur la fréquence de quelques conditions d'apparition des ménométrorragies :

— *Troubles du développement général,* attribués, selon les auteurs, à un facteur héréditaire ou à un dysfonctionnement endocrinien.

— *Troubles neuro-vasculaires et sanguins.*

Le type commun réalisant l'acrocyanose des jeunes filles ou un syndrome hémorragipare plus ou moins fruste.

D'autre part, l'importance attribuée par les anciens auteurs à l'hérédo-syphilis et l'efficacité de traitements qui n'avaient souvent que le nom d'antisyphilitiques, nous paraissent devoir leur mériter au chapitre de la pathogénie, la place particulière que nous leur y ferons.

CHAPITRE II

DESCRIPTION CLINIQUE

Matériel clinique : Nous avons étudié en détail 70 observations complètes empruntées, en majeure partie, aux rapports du Congrès de Lausanne en 1939, et ensuite aux auteurs suivants : Michon (10 cas), Ernst-Thivollet (7 cas), Florimond-Poogioli (2 cas), Martinez-Ferrera (8 cas). Une d'entre elles (n° IV) est rapportée plus loin avec nos 3 observations originales du service de M. le professeur Magendie.

A) *Premières règles.*

De l'ensemble des observations que nous avons interrogées à ce sujet, nous tirons cette conclusion qu'elles apparaissent en moyenne entre 13 et 14 ans avec des écarts extrêmes de 10 et 16 ans. Aucune concordance n'apparaît entre la gravité de l'affection et l'âge de la puberté.

Sur 70 observations, nous relevons 25 % de cas où les premières règles ont été normales. Proportion qui confirme l'opinion de la plupart des auteurs sur le caractère anormal qu'elles présentent souvent dès leur établissement.

Les premiers troubles des règles apparaissent rarement dès les premier et deuxième cycles, mais souvent un peu

plus tard. Ils prennent les caractères les plus divers, d'irrégularité dans le rythme d'abord, puis de polyménorrhées, de ménorragies, états qui peuvent être coupés de phases plus ou moins durables d'aménorrhée.

B) *Les méno-métrorragies.*

Si le début des premiers troubles graves se fait en moyenne 3 ans après l'établissement des premières règles, que celles-ci aient été normales ou pathologiques d'emblée, il peut encore avoir lieu dès le 1e ou le 2e cycle ou, après 10 ans de menstruations plus ou moins normales jusque là.

Ces formes de début sont celles que nous avons décrites plus haut, le type commun est ménorragique avec prolongement exagéré de l'écoulement menstruel.

A la période d'état, les ménorragies s'étendent en durée, les règles « n'en finissent plus », peu à peu ou plus rapidement des métrorragies s'installent, rarement inquiétantes, elles se manifestent par un écoulement sanguin — presque un suintement — continu ou subcontinu.

En certains cas, l'évolution s'arrêtera à ce stade et l'affection restera seulement gênante. En d'autres cas, des métrorragies plus abondantes envahiront la période intermenstruelle entière si bien que l'on ne pourra plus distinguer les hémorragies menstruelles que par la recrudescence des hémorragies au moment des règles.

Les méno-métrorragies auront alors fait place aux « hémorragies utérines » qui désigneront mieux le caractère continu et grave de ces pertes sanguines.

Comme au début des troubles, des phases d'aménorrhée pourront interrompre le cours des hémorragies pendant 2, 3 mois, quelquefois 6 ou 8. Le plus souvent les hémorragies reprennent ensuite avec les mêmes caractères qu'elles avaient auparavant.

Si cet état hémorragique peut être assez bien supporté par certaines jeunes filles, même pendant un temps assez

long, il en est d'autres qui sont rapidement conduites à l'état anémique grave qui marque le dernier terme de l'évolution. Les malades sont alors hospitalisées d'urgence avec un tableau d'anémie très sérieuse pouvant parfois évoquer un tableau de choc (observations n° I et n° IV).

Il faut encore signaler la possibilité d'hyperménorrhées redoutables (observations n° I et n° III) qui par leur abondance n'autorisent ni la longue évolution ni la relative tolérance des ménorragies que nous venons de décrire.

L'évolution schématique des ménométrorragies de l'adolescence pourrait en résumé se décrire comme la succession d'étapes de ménorragies, puis de métrorragies et de ménométrorragies continues. Sauf dans les cas graves d'emblée, l'évolution emprunte inéluctablement ces voies si un traitement ou une autre cause ne viennent en interrompre le cours.

C) *Formes cliniques.*

Cliniquement, il existe des formes légères, temporaires, dont la guérison est à peu près spontanée, d'autres plus graves justifiables de thérapeutiques parfois sévères et enfin même des formes mortelles soit par anémie, soit par infection intercurrente (2 cas rapportés par Mme Dousdebes, 1 cas de Cotte).

L'évolution des formes graves est diversement appréciée. Certains auteurs avec Douay, Netter, Villard pensent que les cas très graves nécessitant une intervention chirurgicale ou mutilatrice sont extrêmement rares dans les formes « fonctionnelles » qui guérissent, selon eux, au plus tard vers l'âge de 20 ou 24 ans.

Mais Cotte, Kreis, Pecorone et Bloch, croient que cette évolution spontanée vers la guérison se produit moins facilement et qu'il n'est pas toujours possible de l'attendre sans intervenir.

Les travaux les plus récents sur le traitement (Hamblen, Sutherland, Pecorone) ne comportent pas de résultats éloignés. Il n'est donc pas possible de savoir si l'avénement des traitements hormonaux a bien permis, comme on peut le penser, de diminuer largement la proportion des « cas graves ».

Signalons enfin que Beclere, Allen et Heckel ont apporté des statistiques semblant prouver que les formes hémorragiques avec phases d'aménorrhée réagissent moins bien que les autres aux traitements hormonaux (observ. n° I).

CHAPITRE III

EXAMEN GYNÉCOLOGIQUE

Mise en œuvre.

Pratiqué sur une jeune fille vierge, il devra emprunter les techniques les moins traumatisantes et tenir compte de la fragilité des organes examinés.

L'inspection des organes génitaux externes précisera l'état de développement, de congestion ou d'infantilisme où ils se trouvent. La topographie et le développement de la pilosité pubienne seront notés.

L'examen de l'hymen est de peu d'intérêt pour décider si les hémorragies en cause entrent on non dans le cadre des troubles de l'adolescence. Il n'est pas besoin de rappeler qu'en cas d'hymen déchiré le diagnostic se fera par l'interrogatoire sur les antécédents éventuels de la vie sexuelle.

Si l'hymen est infranchissable, le toucher rectal aidé de la palpation abdominale s'efforcera de préciser l'état anatomique de l'utérus et des annexes. Dans le cas contraire un toucher vaginal complétera les renseignements obtenus.

Un examen plus complet ne semble devoir être utile et recommandable que si les hémorragies en cause ont un caractère inquiétant. Dans ces cas-là cependant, non seulement il permettra un diagnostic plus précis, mais encore pourra constituer un moyen thérapeutique suffisant et efficace (curetage).

Après dilatation, l'état de l'hymen et du col pourront être observés, la hauteur de l'utérus mesurée. Il sera ainsi possible d'éliminer le diagnostic de certaines affections organiques. A l'hystérosalpingographie, il faudra préférer la pratique de la gynécographie et de la coelioscopie (Perotin, Netter, Palmer).

Les gynécologues modernes ont actuellement à leur disposition, avant la laparotomie, deux moyens de grande valeur pour examiner l'état anatomique des ovaires et de l'utérus.

La gynécographie qui a fait récemment l'objet d'une thèse dans le Service de Clinique Gynécologique (Perotin) a été utilisée dans deux de nos observations et a montré un ou les deux ovaires un peu gros et l'utérus plutôt petit.

La coelioscopie qui est maintenant pratiquée couramment dans ce Service y donne des résultats de plus en plus intéressants et valables à mesure que s'accroît l'expérience de ce procédé. Dans un de nos cas elle a très bien confirmé les données fournies par la gynécographie.

La laparotomie est indiquée lorsqu'on constate une anomalie dans la morphologie ou le volume des organes génitaux internes, elle reste également le dernier recours des cas rebelles au curetage. Complétée par une ovariotomie simple elle pourrait être réalisée dans certains cas pour rechercher un éventuel adénome ou une tumeur du hile.

Résultats de l'Examen Gynécologique

Etat anatomique de l'utérus.

L'utérus peut présenter d'importantes modifications de son volume, de sa hauteur, de sa forme ou de sa position. On peut dire que tous les états ont été trouvés avec sans doute une prédominance des utérus antéversés et peut-être plus souvent d'un développement un peu insuffisant.

Cependant, si Quenu et Pichevin ont insisté sur l'augmentation globale du volume de l'utérus qu'a constatée Bloch dans un cas sur vingt, Kreis s'est plutôt attaché à son état d'hypotonie, de mollesse, attribué à une lésion congénitale d'origine hérédo-syphilitique. Signalons enfin que Schmid a trouvé à la laparotomie la coexistence d'un utérus nettement atrophique et d'ovaires gros, manifestement kystiques.

Etat anatomique des ovaires.

Bouilly, Schroder ont les premiers décrit l'ovarite sclérokystique rencontrée dans certains états hémorragiques. Trelat puis Ziegler ont étudié sous des noms différents — ovaires à petits kystes, hypertrophie folliculaire — un même état. C'est une affection en règle bilatérale où les ovaires apparaissent comme truffés de petits kystes. Les corps jaunes, au moins anciens, s'y révèlent rarement; les thèques internes sont le plus souvent hypertrophiques, ce qui est en faveur d'un hyperfonctionnement endocrinien.

Cet état est fréquemment rencontré à la puberté ou à l'âge de la ménopause. Nous savons qu'il a été rendu responsable d'une hyperfolliculinie qui le plus souvent reste à démontrer.

Un état inverse a été observé par Kreis à la suite d'une hystérectomie rendue nécessaire par des hémorragies intarissables chez une jeune fille. Il trouve ainsi à l'examen biopsique des ovaires : quelques rares petits follicules, certains atrésiques, des corps albicans, et est frappé par la rareté des follicules primitifs. *Les deux ovaires sont petits,* plats et sans saillie folliculaire.

Moulonguet a particulièrement étudié les *kystes folliculiniques* dont certains, actifs, seraient fréquemment en rapport avec des phénomènes hémorragiques tandis que d'autres, inactifs, ne sauraient jamais s'y trouver. Ces kystes sont représentés par un gros follicule anormalement persistant et sécrétant.

Sternberg puis Laffargue et Luscan ont décrit sous le nom *d'hyperplasie diffuse* ou nodulaire, adénomatoïde, une hyperplasie de l'ovaire sans corps jaune ni follicules de l'ovaire voit de nombreuses cellules claires considérées comme une hyperplasie des fibrocytes du stroma ovarien. Ces cellules pourraient être des éléments sécrétants à action tantôt œstragénique, tantôt masculinisante. Signalons que cet état est surtout fréquent à la ménopause.

Ces divers états qu'il faut bien dire organiques semblent pouvoir être retrouvés dans des affections hémorragiques « fonctionnelles »; ils paraissent n'être pas toujours primitifs mais parfois secondaires à un trouble initial qu'il s'agit de retrouver.

Les lésions organiques à type de tumeurs dont seule l'ablation ou la destruction par certains moyens physiques pourrait interrompre l'action sur les phénomènes hémorragiques utérins, ne seront pas décrites ici. Ces lésions font entrer les hémorragies auxquelles elles sont liées dans le cadre des affections organiques.

CHAPITRE IV

EXEMENS PARACLINIQUES

1) *LA COURBE THERMIQUE*

Depuis que Palmer en a vulgarisé l'emploi, la courbe thermique constitue un examen fondamental. Comme le répète souvent le professeur Magendie : « Elle a le double avantage d'être gratuite et d'être un test excellent de la persévérance de la malade et de son désir de se traiter .» Aussi est-elle le premier examen mis en œuvre par le gynécologue avant les frottis vaginaux et surtout avant les dosages hormonaux qui représentent l'examen le plus compliqué et le plus onéreux.

Le rôle de la progestérone dans l'allure de cette courbe est amplement souligné par les variations qu'elle subit au cours du traitement utilisant cette hormone, et il est intéressant de considérer que la variation thermique est annihilée, malgré l'injection de progestérone, lorsque le taux de la folliculine en circulation dans le sang est par lui-même très élevé (Dr Audit).

Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer la haute valeur diagnostique du décalage thermique qui marque le fonctionnement progestatif.

On en tire par une déduction qui est classiquement acceptée la notion de l'existence d'une ovulation et une certaine précision sur sa date.

II) *LES FROTTIS VAGINAUX*

Comme on le sait, la courbe des frottis vaginaux varie au cours du cycle et passe par deux maxima, un grand clocher dit clocher de l'ovulation ou pic ovulatoire, et un autre moins marqué dans la période pré-menstruelle.

En pratique le moindre dysfonctionnement ovarien fait varier cette courbe et le récepteur vaginal est extrêmement sensible. Compte tenu des causes d'erreurs possibles, du fait d'une infection génitale basse ou d'une « colpose » de réceptivité dont l'existence est théoriquement possible mais pratiquement bien rare, la courbe des frottis vaginaux donne des renseignements de haute valeur sur le fonctionnement œstrogénique de l'ovaire. Plus que la biopsie d'endomètre, les frottis vaginaux renseignent sur la possibilité d'une hyperœstrogénie. Il semble que les renseignements qu'ils apportent tiennent beaucoup moins compte de la progestérone que ne le fait la biopsie d'endomètre.

Différents types d'hyperfolliculinie sont généralement observés en clinique :

— *Hyperfolliculinie en plateau.*

Dans celle-ci le taux en valeur absolue de l'index acidophilique peut ne pas être très élevé et on parle d'hyperfolliculinie sur l'allure étalée de la courbe même avec des taux de 30 à 40 %.

— *Hyperfolliculinie par poussées.*

Elle se caractérise par des clochers irréguliers montant jusqu'à 80 ou 90 %, suivis de chutes brusques parfois à 10 ou 20 %.

— *Hyperfolliculinie terminale.*

Nous trouvons ici une remontée anormale du deuxième clocher aussi élevé, sinon plus élevé, que le premier.

A côté de ces trois types que l'on reconnaît comme classiques dans le Service du Professeur Magendie, citons les deux types individualisés par Weill, J. : l'hyperfolliculinie initiale et du dix-huitième jour.

Dans les ménométrorragies fonctionnelles de l'adolescence Weill a réussi à distinguer sur 9 cas examinés, 7 cas d'hyperfolliculinie, et deux cas d'hypofolliculinie.

Dans nos observations les jours du cycle étaient très difficiles sinon impossibles à retrouver, les frottis vaginaux nous ont surtout permis de confirmer l'absence probable d'ovulation et une hyperfolliculinie avec défaut de progestérone.

III) *DOSAGES HORMONAUX*

Méthodes de dosages.

Les dosages hormonaux ont pris un développement considérable, en particulier depuis les travaux de Jayle. La précision avec laquelle nous sont donnés les chiffres des divers métabolites excrétés dans les urines permet de confronter avec un intérêt de plus en plus grand les recherches de laboratoire et les renseignements cliniques. La seule difficulté, mais elle est d'importance, est la nécessité non seulement d'un chimiste qualifié pour effectuer ces recherches, mais aussi d'un laboratoire moderne pourvu d'une instrumentation et d'un appareillage de précision.

La constitution dans tous les grands services qui s'intéressent à l'hormonologie de laboratoires paracliniques, a fait considérablement avancer la question et permet aujourd'hui de reprendre bien des données anciennes sur de nouvelles bases.

Les dosages biologiques, seuls utilisés par Beclere et Simonnet, sont un procédé extrêmement onéreux qui nécessite des élevages considérables (rate). Par dessus tout, le coefficient important d'erreur et d'appréciation personnelle des dosages biologiques exige pour être minimisé non

seulement un lot considérable d'animaux, mais surtout une unité dans l'interprétation des résultats qui demande un expérimentateur unique et longuement entraîné à cette étude.

A Bordeaux un seul laboratoire est à même de faire les frais de ces recherches et la grande expérience du biologiste qui effectue ces dosages a permis d'obtenir des résultats concordants ayant tous les critères apparents de l'exactitude.

Mais cet exemple est unique et dans le laboratoire de Clinique Gynécologique dirigé par le Professeur Masquelier avec la collaboration de M. Boussemart, de même que dans le laboratoire de Clinique Obstétricale du Professeur Riviere, on a adopté les dosages chimiques de groupe d'après les travaux de Jayle.

Les méthodes utilisées dans le Service maintenant exposées, nous ne ferons pas l'étude détaillée des dosages hormonaux et donnerons seulement quelques points de repère pour l'interprétation des résultats que nous rapportons au chapitre des observations.

Voici quelques chiffres considérés comme normaux au laboratoire de Clinique Gynécologique, chiffres empruntés pour la plupart au rapport du Professeur Decourt au deuxième congrès d'Endocrinologie.

	Ph.S.	Foll.	GBS13	P.G.	17 C.S.	F S.H
	14e jour					
1re phase (F)	50 - 80 γ	20 - 30 γ	10 mg		7 ± 2 mg	6-35 U.
2me phase (L)			17 mg	7 ± 2 mg		

Ph. S. : Phénol-stéroïdes totaux. — Ceux-ci comprennent la « folliculine » représentée par 3 phénol-stéroïdes et

les « chromogènes X » qui n'appartiennent pas directement à son groupe.

P.G. : Prégnandiol - C'est un des métabolites urinaires de la progestérone, seule hormone dosée pondéralement.

GBS 13 : Glycuronidates butylo-solubles à ph13 — Ces GBS 13 comprennent des métabolites de la progestérone, des diverses hormones surrénales et de la testostérone. Après soustraction des chiffres des hormones surrénaliennes α - stéroïdes (les 17 C.S.) on obtient en principe un chiffre représentatif des métabolites de la progestérone.

F.S.H. : Hormone folliculo-stimulante — Seule hormone dosée par une méthode biologique; les chiffres considérés comme normaux sont très variables selon la méthode utilisée.

Résultats dans les ménométrorragies de l'adolescence.

Si Zondeck, Franck R.-T., Siebke ont pratiqué quelques dosages hormonaux dans des cas de ménométrorragies fonctionnelles de l'adolescence, les noms de Beclere et Simonnet dominent l'ensemble de leur étude par l'ampleur des travaux auxquels ces auteurs se sont livrés.

Dès 1934, et jusqu'à une date récente, Beclere a recherché le taux des hormones folliculiniques et hypophysaires dosables par les méthodes biologiques. Il a tiré des résultats cette première conclusion que 99 % des hémorragies utérines de la jeune fille étaient dues à un trouble endocrinien, « sans doute d'origine congénitale et héréditaire », les autres relevant de causes organiques, telles que des tumeurs utérines ou une infection locale.

Dans ce groupe des « métrorragies virginales » d'origine endocrinienne, Beclere distingue — selon les résultats des dosages hormonaux — les formes hyperhormonales, les plus fréquentes, des formes hypohormonales. Un taux de folliculine au-dessus de 500 U.S. ou d'hormones gonado-

tropes dépassant 20 U.S. indiquent une forme hyperhormonale et, naturellement, les taux de 200 U.S. et 20 U.S. respectivement pour chacune des hormones, une forme hypohormonale.

Cet auteur dans un ouvrage paru en 1916 rapporte les résultats de dosages hormonaux dans douze cas de métrorragies virginales. En examinant les taux de folliculine, nous trouvons certes des chiffres élevés mais nous remarquons aussi que dans les cas où des examens répétés ont été pratiqués, les chiffres élevés ne se maintiennent jamais d'un dosage à l'autre. Ainsi trouve-t-on successivement des taux de 400, 100 et 300 U.S. ou de 100 et 800 U.S. et enfin de 300 et 500 U.S. De très fortes variations du taux de la folliculine dosée sont donc possibles d'un examen à un autre et il est probable que cette constatation se serait révélée exacte dans tous les cas si de nombreux dosages avaient toujours été pratiqués.

Il nous semble que le grand mérite des dosages hormonaux pratiqués par Beclere et Simonnet est de nous montrer justement les profonds changements de l'état endocrinien chez ces jeunes malades en traitement. Il est certes indéniable qu'il doit exister des formes hyper ou hypohormonales mais sans doute sont-elles rares et surtout transitoires. Peut-être en effet les hémorragies sont-elles dues plutôt à des variations du taux des hormones sexuelles qu'à un trouble permanent de leur sécrétion.

IV) *BIOPSIE D'ENDOMETRE*

Modes de prélèvement.

Le prélèvement de fragments de muqueuse utérine s'effectue aujourd'hui de façon très simple par la sonde de Novak. L'aspiration à la seringue est tout à fait abandonnée, et on se contente de manœuvrer prudemment la

petite curette à dents de scie qui ramène un fragment très lisible pourvu que la muqueuse ait une épaisseur normale.

Les seules précautions, mais elles sont capitales, consistent à faire cet examen sur une femme non enceinte et à ce point de vue la biopsie au 24e jour comporte toujours un certain risque, et aussi, à s'assurer de la non existence d'une infection endométriale ou annexielle. La biopsie devra être précédée d'un examen soigneux des sécrétions cervicales avec expertise bactériologique.

Chez l'adolescente, l'hymen vient compliquer le problème mais pourvu que la malade soit dans le calme après une pré-médicamentation suffisante, ou même légèrement anesthésiée par quelques centigrammes de pentothal, on peut toujours introduire un fin spéculum de vierge pour pouvoir passer une pince de Pozzi qui tirera sur le col, redressera l'antéflexion utérine et permettra l'introduction de la sonde de Novak.

On aura soin comme il est de règle dans le Service, de faire porter les prélèvements sur les quatre points cardinaux : faces antérieure et postérieure, bords droit et gauche.

Ainsi réalisée, la biopsie d'endomètre échappe aux reproches qu'on lui fait parfois de ne donner qu'un aspect partiel de la morphologie de l'endomètre.

Quant au curetage chirurgical qui fournit un abondant matériel d'examen de la muqueuse, on ne manquera pas, quand il sera pratiqué dans un but thérapeutique, de le faire servir au diagnostic, en envoyant à l'Histologiste la totalité des fragments prélevés.

Résultats de l'examen.

Schroeder a le premier apporté des résultats précis dans la publication qu'il consacra en 1912 à l'étude de 62 cas d'hémorragies utérines non organiques. Il décrivit ainsi,

se basant sur les résultats de l'examen anatomo-pathologique de l'appareil génital, un état particulier, la « métropathie hémorragique ». Typiquement cet état se caractérise par l'absence de corps jaunes et la présence de nombreux follicules kystiques à la surface de l'ovaire ainsi que par un aspect d'hyperplasie de la muqueuse utérine.

Ces résultats entraînèrent de nombreuses discussions, en particulier au sujet de la relation de cause à effet que certains auteurs voulaient voir entre les microkystiques ovariens, l'hyperplasie endométriale et enfin les hémorragies. A ce sujet Cotte maintient que cet aspect de la muqueuse tient la première place dans les états hémorragiques fonctionnels.

Au contraire, Moricard et Novak, s'appuyant sur leurs études de laboratoire pensent que *les hémorragies fonctionnelles peuvent survenir avec des états variés de l'endomètre.*

Bickers, Kotz et Parker ont étudié par biopsie d'endomètre de nombreux cas de métrorragies et ont trouvé aussi bien des aspects de différenciation normale que des anomalies caractérisées, soit hyperplasie, soit atrophie.

Nous allons reproduire maintenant les résultats rapportés par un certain nombre d'auteurs.

Nous adopterons les conventions suivantes pour désigner les différents états de la muqueuse : F^+ pour hyperplasie glandulo-kystique, F pour aspect folliculinique, M pour désigner une muqueuse mixte d'aspect folliculino-lutéinique.

Nous reproduirons d'abord les statistiques concernant des *hémorragies utérines fonctionnelles apparues à tous les âges de la vie génitale* (y compris l'adolescence et exclues la post-ménaupose).

	Nombre de cas	F+	F	F+ et F	M	Atrophie
Moricard	30	15	6	21	9	
Ross et Gill	60	2	37	39	11	
Hamblen	172	68	34	102	32	38
Green - Armytage	188			117	13	58

Les statistiques de *biopsie endométriale chez la jeune fille ménorragique* sont des plus rares, nous n'en avons trouvé que deux :

	Nbre de cas	F+ et F	M	Atrophie
Bloch	15	14		
Sutherland	182	31	147	4

Les seules statistiques dont nous disposions sont tout à fait contradictoires. Nous pensons pouvoir en trouver une explication dans la différence du matériel clinique qu'ont dû utiliser les deux auteurs. Bloch n'étudie que les cas graves ayant provoqué une hospitalisation; peut-être ceux-ci s'accompagnent-ils plus souvent que les cas bénins, d'une hyperplasie glandulo-kystique? Sutherland, certes, n'expose pas l'origine des cas réunis dans sa statistique, cependant l'analyse que nous pourrions faire des résultats qu'il a obtenus avec des traitements très simples (curetage : 20 guérisons sur 43 cas, pendant 11 mois) montrerait semble-t-il qu'il s'agissait de cas bénins.

En conclusion malgré l'absence de renseignements suffisamment nombreux en ce qui concerne les seules hémorragies d'adolescence, il semble en tout cas bien établi qu'un seul état de la muqueuse, celui d'hyperplasie ou d'imprégnation folliculinique prolongée n'est pas obligatoirement retrouvé dans tous les cas d'hémorragie fonctionnelle. Ainsi l'opinion de Moricard et de Novak se trouve-t-elle confirmée.

CHAPITRE VI

ESSAI PATHOGÉNIQUE

Le rôle des sécrétions hormonales, et des hormones sexuelles en particulier, dans le déterminisme de la menstruation (Markee) ou des hémorragies utérines (Barthelmez, Karnaky) est trop bien connu aujourd'hui pour que nous y insistions. Rappelons seulement cette notion du déclenchement d' « hémorragies de privation » par des variations de leur taux sanguin. L'hyperfolliculinie n'entraîne pas d'hémorragies par la forte concentration œstrogénique mais par de fréquentes oscillations de sa valeur; aussi bien d'ailleurs, l'hypofolliculinie ou un taux d'œstrogènes normal peuvent provoquer des hémorragies. Ces données bien établies par l'expérimentation paraissent également valables dans le domaine de la pathologie humaine où elles sont confirmées par les résultats des examens paracliniques. Les biopsies d'endomètre montrent, nous l'avons vu, l'existence de types de muqueuses très divers. Les frottis vaginaux sont très fréquemment hyperfolliculliniques avec des oscillations importantes de la courbe acidophilique qui prouvent ainsi l'existence de variations fréquentes de l'état hormonal sinon général au moins local. De même les dosages hormonaux nous ont semblé prouver plus souvent une anomalie dans les sécrétions endocrines qu'une élévation très notable et perma-

nente de leur valeur. L'accumulation de ces preuves nous paraît bien montrer que sur un fond sans doute plutôt hyperœstrogénique, *ce sont les modifications brusques du taux des hormones sexuelles qui provoquent les hémorragies.*

Mais d'autres examens, celui de la courbe thermique et le dosage des hormones lutéiniques apportent avec les résultats notés plus haut la preuve d'un trouble profond de la fonction ovarienne ovulatoire. L'existence de *cycles anovulaires,* par ailleurs si fréquents à l'établissement de la puberté, est ici certaine. Bien mieux, les cycles peuvent eux-mêmes disparaître ne se traduisant plus ni sur le plan biologique ni par les manifestations cliniques d'hémorragies rythmées dans leur apparition ou leur renforcement.

Ces désordres graves dans le fonctionnement de l'ovaire peuvent certainement reconnaître une *cause locale.* Ainsi les ovaires n'atteindraient-ils leur maturité qu'au terme d'un certain laps de temps ou pourraient-ils perdre plus ou moins brusquement leurs capacités fonctionnelles, à moins qu'un trouble plus sérieux ne provoque à leur niveau le développement de modifications anatomiques plus durables. Mais il semble probable que, dans la plupart des cas, le mécanisme habituel de la maturation ovulaire, donc le complexe hypophyso pituitaire, est par son trouble, le responsable de tels désordres. La fréquence même dans les antécédents des jeunes filles ménorragiques, de règles irrégulières ou anormales par leur abondance ou leur durée, celle des phases d'aménorrhée plaident en faveur d'une telle étiologie qui seulement suspectée à la suite de ces constatations reçoit quelques autres confirmations.

En effet, nous avons assez insisté ailleurs sur l'existence fréquente de troubles du développement général, pour ne pas revenir ici sur ce qui nous paraît bien apporter une preuve supplémentaire à cette hypothèse qu'il existe chez

ces jeunes filles une persistance anormale de l'état de déséquilibre endocrinien qui devrait seulement caractériser la période d'établissement des premières règles. De plus, les dosages hormonaux donnent assez souvent des chiffres anormaux d'hormones gonadotropes pour que l'on soit autorisé à y trouver une dernière preuve convaincante de ce *dysfonctionnement hypophyso-ovarien.*

La pathogénie des ménométrorragies de l'adolescence ne saurait cependant être réduite aux seules étiologies hypophyso-ovariennes. Il est en effet certain que les hémorragies peuvent apparaître soit sur un terrain déjà affecté de troubles menstruels comme dans notre deuxième observation, soit encore en pleine santé apparente, mais de toute manière en rapport indéniable avec une étiologie non endocrinienne : intoxication, infection, affections cardiaques, vasculaires ou hématiques. Et précisément en rapport avec les troubles de l'état sanguin ou vasculaire, nous devons signaler ou l'influence possible d'une folliculinémie élevée (Croizat) ou d'un épuisement cortico-surrénalien (Robson-Duthie) sur la résistance capillaire et le nombre des plaquettes chez ces jeunes malades. Pour toutes ces étiologies nous pouvons penser qu'ils agissent soit directement au niveau de l'ovaire ou de l'utérus, soit indirectement par l'intermédiaire d'un trouble hormonal ou d'une atteinte de l'axe hypophyso-ovarien.

Quoi qu'il en soit, se posent encore les problèmes du *déclenchement des hémorragies en certains cas particuliers,* et aussi de *l'entretien des troubles hémorragiques.* Nous voulons d'abord évoquer, pour ne prendre que deux exemples, les hémorragies qui affectent un utérus manifestement mal développé ou une muqueuse atrophique. Ne peut-on à ce propos rappeler la notion de « *métrose de réceptivité* » établie par Moricard et démontrée, dans certains cas d'hémorragies fonctionnelles, par Mileff? Il semble possible que le facteur local utérin intervienne

dans la production des hémorragies en certains cas où le fonctionnement endocrinien serait par ailleurs satisfaisant. Si le développement organique et fonctionnel de l'hypophyse et des ovaires peut mal se faire, ne peut-on penser qu'en certains cas les mêmes troubles puissent atteindre l'utérus?

Son rôle semble avoir été quelque peu minimisé au bénéfice des mécanismes hormonaux plus immédiatement guérissables. Et c'est ici le lieu de revenir sur l'hypothèse soutenue dans sa thèse par Martinez-Ferrera. S'appuyant sur les travaux de Bouche et Hustin qui ont bien réussi à créer des états anaphylactiques au sérum de cheval au niveau de l'utérus de la femme, cet auteur pense qu'il existe peut-être aussi une *anaphylaxie* à la follliculine guérissable par le cyanure de mercure à petites doses. Nous pourrions plutôt penser aujourd'hui que cette anaphylaxie est indirecte et se fait par exemple grâce aux médiateurs chimiques. Herschberg n'a-t-il pas réussi à mettre en évidence une telle anaphylaxie et à la guérir par des moyens spécifiques dans des cas certes différents de celui qui nous occupe, mais cependant apparentés aux troubles de l' « hyperfolliculinie »? Nous savons encore qu'on a pu guérir précisément des hémorragies utérines fonctionnelles avec des anti-histamiques (Pescetto).

On peut encore trouver, en faveur de ce mécanisme, une présomption possible dans les travaux de Smith. La substance protéïnique qui semble indispensable pour produire et entretenir un état anaphylactique a été découverte par cet auteur. Smith a en effet isolé une « toxine menstruelle », produit de désintégration de certains éléments cullulaires de la muqueuse, dont le rôle serait important dans le déclenchement de l'activité hypophysaire menstruelle. On pourrait penser que cette toxine peut être produite en excès ou d'une manière trop continue par une muqueuse pathologique.

Ce ne sont là qu'hypothèses, dont certaines ont certes reçu un commencement de preuve par une thérapeutique dite spécifique de certains états anaphylactiques, mais hypothèses qui expliqueraient assez bien le caractère régulièrement aggravé de bien des hémorragies de la jeune fille. Caractère si frappant que Trousseau avait invoqué pour l'expliquer l'existence d'un cercle vicieux entre un trouble primitif — la chlorose — et les hémorragies utérines.

Mais que l'aggravation ou l'entretien des hémorragies se fasse par un mécanisme hormonal, vasculaire ou endocrinien, le point d'application de ces actions est toujours le même. C'est l'utérus qui saigne. En bien des cas, et ce fait a autorisé bien des hypothèses, *l'utérus semble la propre cause des troubles dont il est atteint.* Si en effet la muqueuse utérine est abrasée, les hémorragies peuvent s'arrêter et parfois définitivement. On a pu parler d'une véritable auto-intoxication locale, et il semble bien que l'utérus puisse en certains cas se montrer incapable d'autres réactions que le saignement. Les moyens de défense de l'utérus sont sidérés et l'organe se révèle incapable d'éliminer par ses seuls moyens la muqueuse pathologique hyperplasiée ou atrophique qui le fait saigner.

Nous pensons, en conclusion, que dans la majorité des cas, les ménométrorragies de l'adolescence sont secondaires à la persistance du dysfonctionnement hypophyso-ovarien de la puberté, à moins qu'elles ne résultent de l'absence de développement simultané du récepteur utérin et de la glande sécrétrice qui le dirige. Dans cette éventualité l'utérus serait le siège de troubles fonctionnels ou organiques qui le rendraient incapables pendant un certain temps de suivre les transformations cycliques que lui commande l'ovaire.

Les formes prolongées s'expliqueraient par un déséquilibre endocrinien très durable mais cependant guérissable

au plus tard entre vingt et vingt-quatre ans, à la fin de l'adolescence.

Les formes progressivement aggravées pourraient relever de deux causes, soit une altération profonde de l'utérus qui ne serait pas sans causer elle-même des troubles graves au niveau des glandes endocrines ou de l'équilibre hormonal, soit un trouble du fonctionnement endocrinien qui serait sans doute en rapport avec des modifications structurales telles que la dénomination de troubles fonctionnels ne saurait plus s'appliquer alors aux hémorragies dont elles seraient la cause.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

Nous étudierons successivement les divers moyens thérapeutiques qui ont été utilisés dans le traitement des hémorragies utérines fonctionnelles, avec éventuellement les résultats obtenus. A quelques exceptions près qui intéressent la pathogénie, nous passerons rapidement sur les moyens qui ont été souvent décrits dans les travaux anciens, et qui d'ailleurs sont à peu près abandonnés aujourd'hui. Nous nous étendrons plus longuement sur les travaux modernes où nous trouverons des indications diverses et quelquefois contradictoires des traitements hormonaux. Nous essayerons enfin de tirer une conclusion de la confrontation des résultats et de tracer en quelque sorte les grandes lignes de la conduite à tenir.

A) TRAITEMENTS NON HORMONAUX

I. — Traitement Hygiéno-Diététique

Comme l'ont souligné Hoffman, Green-Armytage, Netter, l'importance du facteur psychique n'est pas à négliger dans la pathogénie de certains troubles hémorragiques de la jeune fille. Notre observation n° II rend bien compte de ces influences du psychisme sur les phénomènes menstruels. Selon Hoffman la seule correction de certains trou-

bles de la vie affective suffirait à guérir 25 % de ces malades. Aussi ces auteurs insistent-ils pour que ces facteurs psycho-affectifs soient recherchés avec soin et préconisent-ils certains changements de climats (Netter).

Signalons que les opinions diffèrent sur l'utilité d'une thérapeutique thyroïdienne. Netter et Green-Armytage l'utilisent comme une sorte de traitement d'épreuve (iode — extraits thyroïdiens). Ross et Gill ne l'appliquent qu'en cas de trouble du métabolisme basal.

Ce traitement s'efforcera enfin de corriger les troubles métaboliques les plus importants d'obésité ou de chétivité.

II. — Thérapeutiques Médicamenteuses

Les médications antihémorragiques et hémostatiques les plus diverses ont été utilisées : extraits de plaquettes, adrénochrome, calcium, venin de crapaud, dérivés de l'ergot de seigle, post hypophyse (Netter-Zarra). Citons aussi les transfusions qui n'arrêtent pas toujours les hémorragies, mais sont souvent une bonne thérapeutique adjuvante : petites transfusions de sang citraté (Maurizio), grandes transfusions de sang indifférent (Kehrer) ou de femme gestante.

L'insuline agissant sur la trophicité de l'utérus, aurait permis à Cotte et Palmer d'excellents résultats dans les polyménorrhées et les ménorragies d'origine ovarienne.

Les thérapeutiques de choc sérique ont donné à côté de certains succès (Bouche, Hustin), des résultats peu favorables dans l'ensemble.

Pescetto a obtenu des résultats très satisfaisants dans les hémorragies fonctionnelles de la puberté, de l'âge adulte et de la ménopause par l'emploi d'un antihistaminique de synthèse (antadril) et d'un produit, l'Idrol, qui est probablement une vitamine P. L'arrêt de l'hémorragie survient en un à trois jours. Ce traitement a également été utilisé avec certains succès dans des cas de fibromes.

Les thérapeutiques antisyphilitiques furent en leur temps d'un emploi aussi courant que les traitements hormonaux aujourd'hui. Kreis, Paucot, Martinez-Ferrera ont publié de nombreuses observations où l'emploi de l'acétylarsan, du cyanure de mercure, du quimby ont donné des résultats excellents, parfois même spectaculaires comme dans l'observation n° IV que nous reproduirons plus loin.

Quelques auteurs ont pratiqué la vitaminothérapie. Ainsi Vogt, Holmer avec la vitamine C. qui leur a permis quelques succès immédiats par injections intraveineuses.

III. — Thérapeutique par les Agents Physiques

La roentgenthérapie sur les ovaires ou l'utérus a été utilisée avec succès par de nombreux auteurs (Nakumara, Hussy, Cotte). Caffier après irradiation de 12 cas d' « hémorragies de la puberté » relève 5 guérisons et 4 améliorations; l'insuccès est total dans les cas d'hyperplasie de l'endomètre. Comme Kreis l'a souligné, cette méthode de traitement présente le redoutable inconvénient d'être conduite aveuglément et de provoquer assez souvent, outre des aménorrhées, une stérilité définitive.

La roentgenthérapie est cependant encore utilisée en certains cas où les ressources de l'hormonologie étant épuisées, on cherche à obtenir une stimulation de l'appareil hypophyso-ovarien (Mazer et Israel, Kaplan).

La curiethérapie intra-utérine (Kreis, J. Villard, Douay) semble agir plus spécifiquement sur les troubles de l'appareil en cause. De nombreuses guérisons, dont certaines définitives, ont pu leur être attribuées (Michon, Ernst, Thivollet).

La cautérisation au chlorure de zinc (Michon) reste encore une méthode d'actualité sous forme d'instillations intra-utérines ou de tamponnements. Netter, Zara la citent comme traitement des cas les plus graves.

IV. — Thérapeutique Chirurgicale

L'ovariectomie totale ou unilatérale a été pratiquée avec les succès rapportés antérieurement (Bouilly, Sippel). La résection cunéiforme, opération tout aussi aveugle que la précédente, tendait par la réduction de la masse ovarienne à diminuer la production d'œstrogènes, présumée excessive, et responsable des hémorragies. En fait peu pratiquée (Ahumada, Arrighi) cette méthode ne s'appliquerait qu'à des cas très précis de lésions de l'ovaire (Pecorone). En dehors de ceux-ci elle pourrait avoir des conséquences heureuses sans doute par action reflexe (Cotte), ou au contraire provoquer des désordres graves. Wolff, Burch et Campbell ont ainsi montré qu'il était possible de provoquer des lésions graves d'hyperplasie de la muqueuse utérine par réduction de la masse des ovaires. Burch et Aiquel ont, d'autre part, observé des hémorragies utérines après de telles interventions. Enfin, fait plus grave, Walter Kock a constaté dans leurs suites opératoires de nombreux cas d'hypertrophie hypophysaire.

Kreis a préconisé l'hystérectonie subtotale, préférée à la castration chirurgicale ou sèche, dans les cas totalement rebelles aux traitements médicaux. Cotte a insisté sur le rôle bienfaisant de certaines interventions qui permettent le redressement ou la fixation de l'utérus ou le dégagement d'un ovaire adhérent.

Parmi les moyens chirurgicaux il faut encore ranger le curetage sur l'utilité duquel nous avons déjà insisté. Du point de vue thérapeutique, il permet assez souvent d'interrompre le cours des hémorragies qui dans certains cas cependant reviendront après une phase d'aménorrhée qui peut durer deux à six mois. Tous les auteurs s'accordent pour en faire une des meilleures armes contre les hémorragies fonctionnelles, cependant ils soulignent que son emploi chez une jeune fille vierge ne va pas sans inconvénients.

B) TRAITEMENTS HORMONAUX

I. — Androgènes

Beclere Cl., a été le premier en France (1938) à utiliser les traitements hormonaux et spécialement les androgènes dans les « métrorragies virginales ». Le traitement d'attaque comprenait une ou deux séries de 6 piqûres de 25 mg. de propionate de testostérone à raison d'une tous les 5 jours. Un traitement d'entretien réalisé sur la base de 3 piqûres de 25 mg. étalées sur chaque mois suivant devait lui faire suite, jusqu'à consolidation définitive des résultats.

Cotte a obtenu de bons résultats en associant la progestérone à la testostérone dans ces cas si rebelles de « métropathies hémorragiques ». Zara et Ferin ont recommandé l'emploi des androgènes pour tarir les hémorragies utérines fonctionnelles cependant que Netter est plutôt hostile à leur emploi qui, selon lui, pourrait provoquer, après des effets bienfaisants, des recrudescences hémorragiques. Les inconvénients d'une virilisation éventuelle semblent à écarter aujourd'hui où la posologie est plus précise et maintenant que nous disposons de divers stéroïdes non virilisants (Flamand). Ceux-ci par ailleurs ont le grand avantage de permettre un traitement ambulatoire.

Aussi Green-Armytage utilise-t-il les androgènes assez fréquemment, moins souvent cependant chez les adolescentes que chez les adultes, chaque fois que leur effet hémostatique rapide peut se montrer utile.

Au contraire Greenblatt n'est pas partisan de l'emploi des androgènes qu'il limite aux seuls cas où des lésions de l'utérus coexistent avec les hémorragies.

En résumé, sauf dans les pays de langue française (Beclere, Zara, Ferin) les androgènes semblent rarement indiqués et utilisés pour le traitement des ménométrorragies de l'adolescence.

II. — Les Hormones Gonadotropes.

Préconisées par Hamblen, elles ont été utilisées par Beclere surtout dans les cas d'hémorragies par « trouble hypohormonal », par Palmer et Cotte qui rapportent certains résultats favorables. Selon Zara. les hormones gonadotropes chorioniques devraient seules être employées (1000 U.I.), avec l'espoir de provoquer une lutéinisation de la muqueuse, dans des cas d'ailleurs très rares. Ce n'est ni l'avis de Green-Armytage qui est opposé à leur emploi, ni celui de Pecorone qui ne les utilise que pour traiter des cas d'hémorragies avec stérilité.

III. — Le Traitement d'Hamblen (œstrogènes + progesterone).

Hamblen a le premier réalisé avec son traitement mixte œstrogènes — progesterone, la thérapeutique la plus couramment utilisée aujourd'hui avec celle d'Albright. Ce traitement vise à la fois un but immédiat, l'arrêt des hémorragies obtenu par l'action peut-être directe des œstrogènes, et deux objectifs plus lointains, réparation de la muqueuse utérine et rétablissement du cycle menstruel. Il est en partie basé sur les excellentes expériences de déclenchement des hémorragies, réalisées par Barthelmez.

Le schéma proposé initialement par Hamblen — successivement 10 jours chacun, œstrogènes puis prégnéninolone — a donné à Pecorone des cycles trop courts, aussi lui préfère-t-il celui-ci :

15 jours environ, éthinyl-œstradiol par os : 3 mg.
5 jours suivants. éthinyl œstradiol — même dose + progestérone 10 mg.

Les meilleurs résultats lui paraissent obtenus si on fait précéder ce traitement d'un curetage chirurgical et si la thérapeutique est appliquée au moins pendant 6 cycles consécutifs. Boveri se rallie aux mêmes conclusions.

Ferin, Netter et Zara, à certaines variantes près, ont proposé cette thérapeutique double, dont l'efficacité leur parait certaine.

Bickers a observé 80 % de succès avec cette méthode qui selon lui s'appliquerait spécialement aux cas d'hémorragies avec muqueuse hyperplasique. Dans ces cas il relève 90 % de succès immédiats et 70 % de résultats durables après arrêt du traitement avec, dans la moitié des cas — sur les 70 % — transformation en type secrétoire de l'endomètre précédemment hyperplasique. Il rapporte d'autre part le schéma qu'il a pu appliquer dans 12 cas d'hémorragies utérines fonctionnelles, dont 1 de la jeune fille. Pour Bickers, l'éthinyl œstradiol doit être administré à la dose de 0,3 mg. toujours pendant 20 jours, et les 5 derniers jours la progestérone à la dose de 5 mg. sous cutanés. L'hémorragie s'arrête en général dans les 36 heures qui suivent le début du traitement.

IV. — Les Œstrogènes.

Moricard dès 1936 a signalé l'intérêt de la folliculinothérapie dans le traitement des règles irrégulières des jeunes filles. Les œstrogènes naturels sont maintenant moins utilisés dans les hémorragies utérines fonctionnelles que les produits synthétiques dont l'emploi a été récemment l'objet des travaux de Karnaky puis de Bishop.

Pecorone conseille d'employer les œstrogènes synthétiques dans le traitement d'attaque des hémorragies graves. En effet ces produits qui se révèlent particulièrement efficaces, selon lui, sur des endomètres atrophiques ou hypo-œstrogèniques, trouveraient également une indication de choix dans certains cas d'hémorragies avec muqueuse hyperplasique. Faut-il donc penser, avec Karnaky et à la suite des travaux de Barthelmez à l'action du taux des

hormones œstrogènes dont le relèvement supprimerait une « hémorragie de privation », ou à une action directe sur les artérioles spiralées?

La voie veineuse a été utilisée en Amérique où les auteurs disposent d'un œstrogène soluble en solution aqueuse (œstradiol — propylène — glycol). Zurzrok a essayé cette voie d'administration sur 15 malades et Greenblatt dans une série de 63 malades. Les deux auteurs ont eu d'excellents résultats mais Greenblatt a obtenu dans une autre série des résultats supérieurs : 52 « guérisons » pour 63 cas avec la première, 58 guérisons pour 60 malades avec un mélange E.P.T.

L'injection « in situ » a été d'autre part l'objet d'une publication de Ross et Gill. Ils injectent à 200 malades 25 mg. de stilbœstrol dans la lèvre antérieure du col utérin; les résultats sont dans l'ensemble excellents. Environ 71 % des hémorragies sont arrêtées dès la première injection (en moins de 12 heures pour 42 %) et 97 % des hémorragies cèdent avant la quatrième injection. En aucun cas ces auteurs n'ont observé d' « hémorragies de privation » après l'arrêt du traitement, ni d'effet toxique des œstrogènes.

Green-Armytage utilise rarement cette œstrogènothérapie massive chez la jeune fille (0.30 mg. de stilbœstrol toutes les 4 heures pendant 24 à 36 heures. puis 5 mg. pendant 10 jours) depuis qu'il l'a vue provoquer des hémorragies très graves. Cette constatation et la réserve qu'elle impose, dans le cas particulier des adolescentes, semblent bien correspondre à l'opinion de Pecorone qui préfère lui aussi n'employer cette thérapeutique qu'exceptionnellement. Cependant nous verrons plus loin quelques unes des indications qui ont pu en être données selon le type endométrial en cause.

V. — Le « Curetage Médical » d'Albright; La Progestéronothérapie

Albright a donné à une thérapeutique déjà ancienne et éprouvée (Beclere) un sens et une définition nouveaux en l'appelant « curetage médical ». Le but poursuivi, selon son explication, est de faire saigner l'endomètre pour amener la destruction de la partie. toujours pathologique (Pecorone), de la muqueuse en cause. Grâce à cette élimination, l'hémorragie pourrait dans le second temps s'interrompre. parfois définitivement (Kurzrok).

Selon les 30 observations d'hémorragies fonctionnelles d'adolescentes et de jeunes femmes traitées par Allen et Heckel avec la seule progesterone (8 à 480 mg.), la proportion des « guérisons » (de 4 mois à 2 ans) serait de 15 sur 30 .

Pecorone indique le traitement suivant :

— 4 à 5 jours de suite : 10 mg. de progesterone en injections;

— 3 semaines après, reprendre le même traitement.

En cas d'utilisation de prégnéninolone, les doses employées doivent être multipliées par 5 .

Selon Pecorone la réponse de l'utérus se ferait selon deux types. Dans le premier, l'hémorragie diminue progressivement pour s'interrompre à la fin du traitement et reprendre 2 à 6 jours plus tard, intense et brutale. La réponse atypique se traduirait seulement par une diminution de l'hémorragie pendant 2 à 4 jours après l'arrêt du traitement. Selon Kauffmann, l'hémorragie typique traduit la transformation progestationnelle de l'endomètre difficile à prouver chez les vierges mais que Mac Gregor, Seegar et Hamblen ont reconnu dans 1/3 des cas chez la femme adulte.

VI. — Les Associations Hormonales a Type « Progesterone + Testostérone ».

Beclere, rappelons-le, a utilisé un mélange d'hormones gonadotropes, de progestérone et de testostérone dans le traitement des « hémorragies virginales hypohormonales ».

Greenblatt a mené (1952) une expérimentation clinique très intéressante sur le mélange « E.T.P. » d'œstrogènes — testostérone — progestérone appliqué au traitement de 117 cas d'hémorragies utérines fonctionnelles parallèlement à celle de l'injection intraveineuse d'œstrogènes seuls dans 63 cas.

Il a utilisé indifféremment les mélanges E.T.P. suivants ;

Œstrogènes E	1,66 mg.	œstradiol 6 mg.
Progesterone P	25 mg.	50 mg.
Testosterone T	25 mg.	25 mg.

Les résultats thérapeutiques des deux méthodes sont intéressants à comparer. Dans la première, « E.T.P. », 95 % de « guérisons » sont obtenues contre 90 % dans la seconde. Plus important, on n'obtient de tranformation sécrétoire d'un endomètre hyperplasique qu'avec la méthode utilisant le mélange « E.T.P. ». Celle-ci est appliquée par injection du mélange pendant 5 jours; à la suite de l'arrêt du traitement surviennent l'interruption des hémorragies puis leur reprise temporaire. Le traitement doit être repris le mois suivant.

Blatt, Wiesbader et Kupperman ont obtenu l'amendement des signes hémorragiques et histologiques par l'administration de tablettes de progestérone et de methyltestostérone (50 mg. de chaque, 4 fois par jour) pendant 5 jours, chez 45 malades.

C) INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Nous commencerons ce chapitre par le résumé des indications précises des hormones sexuelles, celles qui sont mises en rapport avec l'état de l'endomètre (Zara, Greenblatt, Bickers, Pecorone) :

— Etat atrophique : les œstrogènes sont employés par la majorité des auteurs, avec cette réserve qu'en certains cas ils peuvent se montrer inutiles sinon nuisibles.

— Etats sécrétoires imparfaits ou mixtes : progestérone plus spécialement.

— Etat folliculinique prolongé : hormones gonadotropes (Zara).

— Etat d'hyperplasie endométriale : Zara et certains auteurs français préconisent la testostérone. Les anglo-saxons utilisent là encore les œstrogènes.

Sutherland (1953) a pu traiter 200 cas d'hémorragies utérines chez des adolescentes. Son expérience nous a paru la plus large de celles que la littérature nous a permis de connaître. Nous avons relevé les résultats qu'il a obtenus dans le groupe de 41 malades qu'il a pu suivre et auxquelles furent appliqués successivement : dilatation et curetage qui amènent une « guérison » de six mois chez 26 malades et de onze mois pour 20 d'entre elles — administration d'un extrait hépatique antihémorragique à 19 malades dont 18 sont ainsi « guéries » — l'œstrogénothérapie qui donne 4 succès sur les 6 malades qui lui sont soumises. Rappelons que cet auteur avait observé 147 images d'endomètre normal et nous pouvons supposer qu'il a traité des cas considérés comme relativement bénins.

Le schéma que propose Sutherland ne débute que paradoxalement par le curetage pour être suivi d'un traitement

médical. En effet cet auteur insiste à juste titre sur le danger de traiter comme des hémorragies fonctionnelles simples celles qui sont dues à une lésion organique.

C'est la même raison qui a fait pratiquer des examens multiples complétés par une gynécographie et une cœlioscopie dans deux cas que nous rapportons (observations n° I et II).

Cependant ces investigations poussées nous semblent devoir être réservées aux hémorragies rebelles, d'abord aux thérapeutiques hygiéno-diététiques ou à la psychothérapie sous toutes ses formes, ensuite aux traitements hormonaux. La progestérone seule ou associée aux œstrogènes, les hormones gonadotropes doivent alors être essayées dans le but de favoriser ou de relancer le fonctionnement cyclique de l'endomètre selon les schémas que nous avons brièvement décrits plus haut.

Si leur administration reste sans effet, le curetage chirurgical et une nouvelle épreuve de leur efficacité seront indiqués; puis, très rarement, il faudra faire appel au traitement chirurgical ou hémostatique direct (cautérisation au chlorure de zinc).

Pour obtenir ces heureux résultats, le médecin et sa malade doivent tous deux se montrer persévérants. Il est bien admis en effet qu'un traitement de six mois est souvent nécessaire pour obtenir le rétablissement d'un cycle diphasique. Les produits hormonaux utilisables par voie orale permettent maintenant des traitements ambulatoires qui les rendent heureusement plus faciles à suivre dans tous les cas.

Cependant l'efficacité des traitements hormonaux ne doit pas faire attendre dans tous les cas des résultats rapides ou complets. Certes 95 % des hémorragies, sinon plus, peuvent être arrêtées aujourd'hui avec des moyens simples, mais la reprise des hémorragies est possible dans de nombreux cas. L'écueil serait alors de faire preuve

d'un pessimisme exagéré et de croire, soit à l'échec d'un traitement mal adapté, soit à l'existence d'un trouble grave. Bien au contraire si les hémorragies n'ont pas de retentissement important et après vérification de leur nature non organique, l'attitude devra être d'attendre, sous le couvert des traitements les plus sobres, cette guérison dont la fin de l'adolescence marque l'avènement au plus tard entre 20 et 24 ans (Cotte, Bloch).

Les progrès de l'hormonologie moderne et la précision de plus en plus grande que l'on obtient dans la constitution des bilans hormonaux permettent-ils une orientation un peu moins empirique de la thérapeutique?

C'est l'opinion du Professeur Magendie qui pense que c'est dans cette voie qu'il faut s'orienter bien que les résultats actuels soient trop peu démonstratifs pour se faire une opinion précise. Il envisage de la façon suivante la conduite du traitement des ménométrorragies fonctionnelles rebelles :

1° Mettre en œuvre tous les moyens cliniques pour déceler une cause organique susceptible d'être traitée en soi.

2° Effectuer un bilan hormonal aussi précis que possible afin d'asseoir la thérapeutique hormonale sur des bases solides et de lui faire rendre le maximum d'efficacité.

On peut ainsi espérer réduire au minimum la part du traitement radical, physiothérapique ou chirurgical, qui compromet plus ou moins, mais toujours de façon importante l'avenir fonctionnel de ces jeunes filles.

OBSERVATIONS

Observation N° I

Recueillie dans le Service de Clinique Gynécologique de Monsieur le Professeur MAGENDIE

Le 8 février 1954, Mlle M... Denise, 14 ans, sans profession entre dans le Service pour ménométrorragies importantes.

Histoire de la maladie.

Les premières règles apparues à l'âge de 13 ans, en janvier 1953, ont été d'abondance normale mais douloureuses.

Après cette première menstruation, une période d'aménorrhée de six mois (de février à septembre) est apparue.

Puis en octobre, réapparition des règles, abondantes et suivies d'un écoulement de petites pertes noirâtres pendant tout un mois. Au début de novembre les pertes sanguines vont s'exagérer et prendre un caractère franchement hémorragique qui provoque l'hospitalisation de la malade à l'Hôpital des Enfants de Bordeaux pendant quinze jours. Les hémorragies sont facilement arrêtées par trois piqûres de posthypophyse œstradiol.

Les règles suivantes sont apparues en décembre et au début du mois de janvier, ménorragiques. Il a fallu les interrompre par le même traitement de post hypophyse œstradiol. Fin janvier cependant, les règles reviennent trop abondantes et les traitements de post-hypophyse œstradiol et de progestérone restant sans effet sur elle, la malade est alors hospitalisée dans le Service.

Antécédents :

— Familiaux : règles abondantes chez la mère.

— Personnels : coqueluche dans l'enfance — appendicectomie (7 ans) — amygdalectomie (9 ans) — aucun signe de diathèse hémorragipare.

Examen le 8 février. La malade se présente dans le Service avec un teint pâle et dans un mauvais état général. La marche lui est difficile et pénible. A l'examen général on ne relève chez cette malade bréviligne et un peu débile qu'une pigmentation cutanée diffuse légèrement exagérée. Le pouls est irrégulier à 80 environ; la température est de 37°2.

L'examen gynécologique apporte les renseignements cliniques suivants : pilosité pubienne de type gynoïde exagérée, congestion des grandes lèvres, seins normalement développés mais très gonflés, abdomen souple. Au toucher rectal on trouve une annexe droite un peu augmentée de volume. Par ailleurs, l'utérus semble petit et antéversé.

La gynécographie du 16 février et **la coelioscopie** du 20 février montrent un utérus petit et deux ovaires un peu gros sans autres indications pathologiques.

La courbe thermique est absolument irrégulière et ne présente pas de décalage précis. Elle varie entre 36°1 et 37°2; nous n'y trouvons aucune apparence de fonctionnement progestatif et il est vraisemblable qu'il n'y a pas eu d'ovulation pendant ce premier mois.

Les frottis vaginaux. Pendant le premier mois d'observation qui correspond à l'hémorragie importante qui a duré huit jours, le taux de l'index acidophilique est nettement élevé et se maintient en plateau entre 70 et 90 % du 11e au 19e jour des règles, puis il baisse légèrement et reste en plateau à 60 % jusqu'au 26e jour du cycle. En somme il existe une hyperfolliculinie manifeste pendant ce premier mois d'hémorragies; hyperfolliculinie totale et renforcée dans la première partie du cycle.

Les biopsies d'endomètre. Les deux biopsies pratiquées pendant ce premier mois n'ont malheureusement pas été faites à une période intéressante car, après rectification des dates,

la première du 10 février a été faite le 11e jour du cycle et la seconde le 20 février au 22e jour d'un cycle qui en comportait 36.

Les deux résultats étaient identiques et montraient une « muqueuse à un stade folliculinique prolongé, sans signes sécrétoires ».

Dosages hormonaux. Nous ne tiendrons pas compte du premier groupe de dosages pratiqués en pleine période folliculinique. Il est normal en effet que l'on ait trouvé au 14e jour du cycle rectifié : un prégnandiol indosable et un taux de 17 C.S. à 15,8 mg. Mais le deuxième groupe de dosages, effectué au 26e jour (24 février) d'un cycle de 36 jours a une très grande valeur.

Le chiffre des 17 C.S. n'a pas varié. Les G.B.S.13 sont à 7,6 mg. nettement abaissés et le prégnandiol toujours indosable.

L'hypoprogestéronémie est donc flagrante, elle correspond à un taux de folliculine normal puisque le dosage des phénolstéroïdes totaux donne 55 γ et celui de la folliculine 38 γ

Nous trouvons dans la concordance des frottis vaginaux, de la biopsie d'endomètre et des dosages hormonaux, la preuve qu'au 26e jour du cycle (de 36 jours) la folliculine est toujours à un taux normal et que la progestérone est absente.

Test d'allergie à la folliculine : négatif.

Examen du sang. Le sang a été examiné pendant cette période et on n'a pu mettre en évidence aucune anomalie susceptible d'expliquer ce saignement abondant et prolongé.

Les hémorragies. A son entrée la malade saigne depuis neuf jours (environ sept à huit garnitures par jour). Pendant les huit premiers jours de son hospitalisation, malgré le repos au lit et un traitement médical antihémorragique banal, cette jeune malade continue à saigner de façon abondante (huit à dix garnitures) et cela pendant la période qui correspond du 10e au 17e jour des règles.

L'hémorragie ne cesse qu'au 17e jour d'une façon brutale et spontanée. Coïncidence curieuse, elle cesse le jour même

d'une transfusion sanguine de 500 cc., mais avant que celle-ci n'ait été pratiquée.

Evolution ;

Pendant le cycle suivant qui débute au 1er mars et se termine le 25 mars, la malade est gardée en observation dans le service, au repos, et on continue à pratiquer différents examens.

On évite soigneusement tout traitement hormonal et on se borne à donner à la malade des extraits hépatiques et de la vitamine B12 comme au premier mois.

Les règles ont duré du 1er au 4 mars et ont été d'une abondance normale (9 serviettes en tout).

La courbe thermique continue à osciller de façon irrégulière.

L'allure de la courbe des frottis vaginaux traduit une œstrogénie relativement basse. L'index acidophilique est à un niveau moyen de 20 à 30 % avec un clocher à 40 % le 11e jour du cycle. Il est très intéressant de signaler que cinq jours avant les règles du 1er mars, l'index acidophilique était toujours à 65 %, alors que le 3 mars il était tombé à 35 %. L'apparition de ces règles semble donc avoir coïncidé avec une diminution du taux des hormones œstrogènes et cet écoulement sanguin nous paraît relever ainsi du mécanisme des « hémorragies par privation » hormonale.

Nous n'avons qu'une biopsie endométriale qui montre toujours la même image de stade folliculinique prolongé. Malheureusement elle a été pratiquée le 14e jour du cycle à un moment où un tel résultat est pratiquement normal.

Il n'y a pas eu de dosages hormonaux pendant ce cycle.

En résumé : En deux mois d'observation sans aucun traitement hormonal on a pu constater : l'arrêt spontané des hémorragies au 8e jour de l'hospitalisation — l'apparition de règles normales après un cycle de 36 jours — la chute probable selon les frottis vaginaux, de l'hyperfolliculinie de la période hémorragique — enfin et surtout la persistance indéniable d'un cycle anovulaire (frottis, courbe thermique).

Cette dernière constatation semble indiquer le petit traitement hormonal que l'on ordonne à la malade pour les six

mois suivants : 50 mg. de progestérone en 2 ou 5 injections à partir du 20e jour de chaque cycle. On pense pouvoir ainsi favoriser le réajustement du cycle ovarien et peut-être déterminer l'apparition de cycles diphasiques.

Suites éloignées ;

Sortie de l'hôpital fin avril, la malade a subi régulièrement le traitement ci-dessus pendant les six mois suivants. Les règles sont d'abondance normale et, le cycle de 24 jours seulement. Un léger décalage thermique serait peut-être survenu au mois d'août.

Un dosage pratiqué le 24e jour du cycle, en avril, avant les injections de progestérone, a montré : les GBS13, à 13,2 mg., le prégnandiol à 5 mg., les phénols stéroïdes totaux à 20 γ et la folliculine à l'état de traces. Ces taux hormonaux parfaitement normaux pour la période du cycle envisagée sembleraient prouver que le fonctionnement ovarien se fait plus normalement que ne l'indique la courbe thermique toujours monophasique.

Malgré l'absence de décalage thermique le traitement est interrompu depuis deux mois et les règles ont cependant gardé les mêmes caractères normaux.

Conclusions :

Nous nous contenterons provisoirement de la guérison des troubles hémorragiques et du retour à un fonctionnement ovarien régulier et peut-être satisfaisant comme l'indiquerait les dosages hormonaux du mois d'avril. De toute manière il serait imprudent de prolonger sans nécessité absolue un traitement hormonal au delà de six mois et cela d'autant plus que l'âge de la malade — 15 ans — lui laisse encore largement le temps de régulariser sa fonction ovarienne avant la fin de l'adolescence.

En résumé il s'agit d'un cas typique de ménométrorragies « fonctionnelles » de l'adolescence, survenu après cinq mois d'aménorrhée, qui a été assez grave pour provoquer deux hospitalisations successives, la dernière à

cause de sa résistance aux traitements hormonaux (post-hypophyse-œstrodiol et progestérone) et qui cependant a « guéri » d'une façon apparemment spontanée après seulement huit jours d'hospitalisation.

L'exploration du fonctionnement endocrinien nous a montré que l' « hyperfolliculinie » manifeste de la période hémorragique a disparu en même temps qu'apparaissaient les premières règles normales. Cependant le cycle paraît être anovulaire et c'est ce fait qui nous a conduit à faire plus haut une réserve sur le caractère de la guérison constatée.

Observation N° II

Recueillie dans le Service de Clinique Gynécologique de Monsieur le Professeur MAGENDIE

Le 1er juillet 1954, Mlle F... Pierrette, 18 ans, employée de boulangerie, entre dans le service pour ménométrorragies.

Histoire de la maladie :

Les premières règles ont fait leur apparition à l'âge de 13 ans en 1949. D'emblée très abondantes, elles se renouvellent régulièrement selon le même type et sans aucun autre trouble pendant les deux années suivantes.

A 15 ans (1951) la malade entreprend une cure d'amaigrissement au vinaigre; elle en absorbe de un à trois verres par jour pendant un mois environ. Au terme de cette « cure », elle présente un certain nombre de troubles : des épistaxis qui dureront deux ans environ, un gonflement de la région thyroïdienne et enfin des hémorragies utérines. En effet, les règles s'allongent puis des métrorragies apparaissent et enfin des hémorragies presque continues.

Ces hémorragies persistantes conduisent la malade à se faire hospitaliser en 1952 à l'Hôpital Malakoff de Royan. Elle se trouve alors dans un état assez grave puisqu'on se trouve

amené à pratiquer un traitement antianémique d'urgence par sérum glucosé intraveineux et transfusions. La malade recevra ensuite stérandryl et Ficarmone qui arrêteront définitivement les hémorragies. En avril 1953 elle sort « guérie » de l'Hôpital et les règles sont normales pendant six mois.

Au mois de septembre 1953 les troubles hémorragiques reprennent et s'aggravent progressivement jusqu'au mois de mai où elle commence une hémorragie qui ne s'arrête que quarante jours plus tard, le 10 juin. Devant cet état le médecin traitant conseille l'hospitalisation en vue d'un bilan complet.

Antécédents :

— Familiaux : une sœur idiote, une sœur décédée en bas âge hydrocéphale.

— Personnels : néants.

Le climat familial est des moins sereins : les parents sont séparés et la jeune fille vit avec sont père qu'elle redoute. On constatera ultérieurement au cours de l'hospitalisation une recrudescence des hémorragies et l'apparition de petits écoulements sanguins lors des visites de ce dernier.

Examen le 1er juillet 1954. La malade ne saigne plus depuis trois semaines, elle est cependant pâle et fatiguée. Le pouls est à 90 — 100, la température de 37°. A l'examen de la malade on note son type bréviligne (poids 47 kg., taille 1,50 m.) et son développement général insuffisant en égard à l'âge, 18 ans. Un souffle systolique à la base et à la pointe provoque la consultation d'un spécialiste, qui après E.C.G. ne lui attache aucune signification organique. On ne découvre cliniquement aucun signe de dysfonctionnement thyroïdien.

L'examen gynécologique révèle un système pileux de type gynoïde très développé dans la région pubienne, des seins de volume normal, un abdomen non douloureux à la palpation.

Le col est petit, l'utérus peut développé mesure 3,75 cm. à hystéromètre.

Enfin la gynécographie révèle un ovaire droit augmenté de volume.

Les frottis vaginaux montrent dans l'ensemble une courbe du type d' « hyperfolliculinie totale ». L'index acidophilique oscille en moyenne de 60 à 90 % avec cependant une chute isolée à 25 et 50 % aux alentours du 20e jour d'observation.

Nous ne pouvons interprêter cette courbe de frottis vaginaux en fonction des jours du cycle car pendant le mois où cette malade a été mise en observation dans le Service, nous avons totalement manqué de repères pour les préciser.

On peut dire cependant de l'allure générale de la courbe qu'elle traduit un état d'hyperœstrogénie au moins relative.

La courbe thermique ne peut nous donner d'indications relatives au cycle car elle est formée de petites oscillations autour de 37° sans le moindre décalage.

Les biopsies d'endomètre au nombre de trois ont été pratiquées à des intervalles de huit à dix jours pour essayer de répérer la phase d'imprégnation progestative aux hasards du cycle. Bien que les deux biopsies extrêmes aient été séparées par un intervalle de vingt-et-un jours, elles n'ont pu déceler aucun signe d'activité secrétoire. Les conclusions ont été les mêmes pour les trois examens des 3, 10 et 22 juillet.

« Muqueuse du type folliculinique prolongé semblant présenter une déficience très nette de la progestérone. »

Les dosages hormonaux sont difficiles à interpréter étant donnée notre incertitude sur la date des règles.

Pratiqué en période d' « hyperfolliculinie », le dosage de la folliculine a donné le 5 juillet, 50 γ de folliculine, ce qui cadre relativement bien avec l'aspect de la muqueuse et le taux de l'index acidophilique à la même époque.

Dix jours plus tard, les résultats de ces deux examens indiquaient toujours une imprégnation œstrogénique élevée et en effet le taux du prégnandiol était à peu près nul, les G.B.S.13 étaient subnormaux à 8 — 10 mg. mais correspondaient certainement aux seuls stéroïdes surrénaux extragonadiques puisque les 17 C.S. étaient eux aussi à 8 mg.

Il est très intéressant de noter que le taux des F.S.H. était de 50 U.S., chiffre pouvant prouver que la stimulation hypo-

physaire n'était pas très forte et que l'hyperfolliculinie constatée était plutôt relative et dûe à l'absence de progestérone.

Evolution La malade ne saignait plus depuis le 10 juin quand le sixième jour de son hospitalisation, le 6 juillet, apparaît une hémorragie assez peu abondante (2 serviettes environ) qui durera jusqu'au 19 juillet puis diminuera progressivement d'importance.

On s'est demandé s'il ne s'agissait pas de règles. En réalité, aucun des repères habituels n'était utilisable; si nous nous basions sur la date des règles survenues le 12 août, ces pertes sanguines pourraient être des règles mais le cycle considéré serait alors particulièrement long : 35 jours.

Pendant ce mois, un traitement médical a été d'abord institué pendant les dix premiers jours (gasthrema, hépatrol, vit. B12...) et une série de six injections de 1500 U. de gonadotrophines chorioniques commencé le 20e jour de l'hospitalisation, a été terminée 18 jours avant les règles suivantes.

Suites éloignées.

La malade a quitté le Service au mois d'août, dans un excellent état général. Les règles sont revenues régulièrement avec une abondance normale mais des cycles un peu longs (30 jours), en août, septembre et octobre où la malade a reçu chaque mois à partir du 15e jour du cycle, six injections de 1500 U. de gonadotrophines chorioniques.

En résumé :

Après deux ans de règles normales — bien qu'un peu abondantes — cette jeune fille de 15 ans présente à la suite d'une « cure » intempestive, un gonflement de la région thyroïdienne et des ménométrorragies graves qui nécessitent une première hospitalisation à laquelle succèdera une période de règles normales.

Puis les ménométrorragies sont revenues provoquant la deuxième hospitalisation à l'âge de 18 ans. Coïncidant avec celle-ci les hémorragies ont cessé sans raison apparente. Pendant la période de mise en observation on n'a pu constater qu'une hémorragie discrète mais prolongée apparue dans une phase d' « hyperfolliculinie » confirmée par tous les examens paracliniques.

Il s'agit vraisemblablement ici d'une « hyperfolliculinie » associée à une hypoprogesteronémie prouvée par les dosages hormonaux, avec un ovaire déficient où l'ovulation ne semble pas se produire.

Conclusions :

Cette observation est intéressante non seulement par les preuves qu'elle paraît apporter d'une hyperfolliculinie et d'un cycle anovulaire dans un cas typique de ménométrorragies mais aussi par les antécédents héréditaires et personnels de la malade dans lesquels il est possible de voir une étiologie lointaine de ce dérèglement hormonal.

Faut-il faire intervenir la spécificité héréditaire qui joue peut-être un rôle dans les antécédents collatéraux : une sœur idiote, l'autre décédée hydrocéphale? C'est possible mais nous n'avons aucun début de preuve en faveur de cette étiologie, il nous manque en particulier la réaction de Bordet-Wassermann de la malade et surtout de ses parents.

Quand au rôle de l'intoxication par le vinaigre, il est vraisemblable qu'il est capital étant donnée la double notion d'une action amaigrissante habituelle — probablement par l'intermédiaire de la thyroïde — et du gonflement thyroïdien signalé par la malade à la suite de cette cure.

Quant au résultat thérapeutique, il est permis de se demander s'il faut en attribuer le mérite aux gonadotrophines chorioniques puisque nous avons signalé que les hémorragies avaient cessé avant leur administration et que la série de six injections instituée en juillet a précédé les règles suivantes de 20 jours environ. Ce délai d'action éventuelle sur la maturation ovulaire est trop long pour que celle-là soit probable.

Et sans doute est-ce le seul fait de l'hospitalisation, du changement de climat qui a amené la « guérison » actuelle.

Observation N° III

Dûe à l'obligeance de Monsieur le Professeur MAGENDIE

Histoire de la maladie.

Mlle D..., 16 ans, présente depuis qu'elle est réglée c'est-à-dire depuis l'âge de 10 ans, des ménométrorragies.

Elle a eu d'abord des règles régulières puis des périodes d'irrégularité menstruelle pendant lesquelles elle a été réglée deux fois par mois. D'autre part, elle présente des métrorragies durant 8 à 15 jours survenant sans raison, au milieu du mois. Enfin, en dehors des règles, à n'importe quel moment du cycle, elle a de petites pertes de sang irrégulières et sans raison apparente. Traitée par 4 à 5 boîtes d'Acéto-Stérandryl, elle a été améliorée mais non guérie. On a également pratiqué un traitement de Testostérone — Progestérone forte, associées, sans grand résultat.

Antécédents.

Cette jeune fille souffre du côté droit depuis très longtemps mais n'a jamais eu de crise aigüe d'appendicite.

Examen le 24 septembre 1954.

Jeune fille mince, longiligne, assez frêle et un peu pâle. Le palper de l'abdomen révèle simplement un point de Mac Burney très net. Le toucher vaginal, qui est pratiqué aisément à deux doigts, montre un col normal, petit, à orifice punctiforme de nullipare. L'utérus est petit, antéfléchi. On ne sent pas les annexes gauches. Du côté droit il semble que l'ovaire soit perceptible. On demande à la malade de prendre sa température rectale et on décide de faire un bilan hormonal. En attendant, elle va se reposer un mois dans une maison de convalescents. Pendant qu'elle est au repos, les règles reviennent le 10 octobre, normales (5 jours, 6 serviettes) mais le 25 octobre, elle recommence à saigner (5 jours, 8 serviettes).

Les résultats du petit bilan hormonal sont les suivants :

Le dosage des G.B.S. 13 est à 12 mg. c'est-à-dire normal.

Le dosage du Prégnandiol est à 6 mg. c'est-à-dire normal.

Le dosage des 17 céto stéroïdes est à 7 mg. c'est-à-dire normal.

La biopsie d'endomètre pratiquée le 5 octobre 1954 (5 jours avant les règles d'octobre) donne le résultat suivant :

« Muqueuse en phase secrétoire confirmée, à la fin du cycle. Image pratiquement normale, avec des signes d'hyperfolliculinie discrète de la première partie du cycle. »

En résumé :

Chez cette jeune fille, il n'y a pas de déséquilibre endocrinien apparent d'après les dosages hormonaux pratiqués en phase folliculino-lutéinique. La muqueuse utérine évolue de façon subnormale avec une maturation suffisante, bien que présentant cependant, quelques signes d'hyperfolliculinie discrète de la première période du cycle. Il nous manque cependant, les dosages des œstrogènes en période ovulatoire pour préciser cette hyper-folliculinie possible.

Evolution :

Devant la persistance de ce point de Mac Burney à plusieurs examens successifs, on décide de pratiquer l'appendicectomie, espérant trouver dans cette inflammation chronique de l'appendice une cause possible au dérèglement hormonal. On en profitera pour vérifier l'état des ovaires.

Opération. Clinique Paul-Bert, le 4 novembre 1954.

Incision de Pfannenstiel. Il n'y a pas de liquide dans l'abdomen. L'appendice est petit, atrophique, avec quelques adhérences anciennes traduisant une appendicite chronique manifeste, on en pratique la libération.

L'utérus est petit, infantile, antéfléchi, de conformation normale.

Les annexes gauches sont normales. Du côté droit, l'ovaire est triplé de volume, de la grosseur d'un petit œuf de pigeon, sa surface est lisse, blanchâtre et sa consistance rénittente et

tendue. On décide de faire une résection cunéiforme partielle et on taille à la périphérie de l'organe une tranche de 5 à 6 mm., allant en diminuant en direction du hile. Cette résection provoque l'effondrement de l'organe, qui se réduit alors à un tout petit ovaire, plus petit que du côté opposé. Il y avait donc un kyste folliculinique qui provoquait la tension et l'augmentation de volume de cet ovaire.

L'examen histologique qui a été pratiqué par M. le Docteur Carles a donné les résultats suivants :

Appendice : au niveau de l'appendice nettes lésions inflammatoires chroniques.

Ovaire : il s'agit d'un fragment de stroma ovarien bordé en surface par l'endothélium péritonéal.

Ce stroma apparait nettement scléreux sans toutefois de membranes d'adhérences — (pas d'éléments inflammatoires) — et plutôt pauvre en organites (quelques follicules primaires et primordiaux). On y voit de plus deux follicules atrétiques, le premier très involué avec une lumière encore large, festonnée, interessée en partie par le prélèvement mais possédant sa granulosa et une thèque épaisse et fonctionnelle.

Au dessous de la zone de surface on trouve un stroma nettement plus lâche avec des plages d'œdème, un reliquat de corps progestatif et de très nombreux vaisseaux (artérioles).

En résumé : ovaire nettement scléreux en surface, mais sans kyste (sclérose ne paraissant pas de nature inflammatoire), ne paraît pas très actif, mais il n'est guère possible d'en juger sur un seul fragment.

Les suites opératoires sont banales, mais pendant le séjour de la malade en clinique, le 6 novembre au 12e jour du cycle, elle présente une petite perte de sang.

Elle quitte la clinique le 13e jour et va se reposer en banlieue. Les règles de novembre surviennent le 19, elles sont caractérisées par une abondance encore plus marquée qu'autrefois, ce qui ne laisse pas d'inquiéter beaucoup la malade et son entourage.

En résumé, chez cette jeune fille depuis toujours, les règles ont été anormales et accompagnées d'hémorragies intermenstruelles. Tous les traitements médicaux classiques ont échoué. La mise au repos complète pendant un mois a provoqué une détente et une amélioration nette mais sans lendemain. La constatation d'une appendicite chronique laisse espérer un moment une amélioration possible, par l'ablation de l'organe lésé. L'intervention pratiquée avec en plus une résection partielle de l'ovaire supprimant un kyste folliculinique ne semble pas avoir jusqu'ici apporté une amélioration à cet état.

Conclusions :

Les examens paracliniques ne montrent pas de déséquilibre folliculine-progestérone apparent. La courbe thermique ne montre pas d'ovulation régulière, enfin la biopsie d'endomètre démontre l'absence de troubles hormonaux importants puisque la muqueuse est du type folliculino-progestatif et donc dans un état parfaitement normal.

La constatation opératoire d'un kyste folliculinique assez volumineux rapproche cette observation de ce que l'on appelle d'une façon générale, l'ovarite scléro-kystique ou mieux, ovarose scléro-kystique.

Le trouble ovarien est-il primitif ou en relation avec un dysfonctionnement hypophysaire?

La constatation de lésions inflammatoires chroniques de la fausse iliaque droite, au voisinage de l'ovaire malade peut laisser supposer qu'il s'agit plutôt d'un trouble ovarien primitif.

L'observation n'est pas assez prolongée pour que le traitement d'épreuve pratiqué ait eu le temps de donner sa mesure.

L'évolution ultérieure fera seule le diagnostic.

Nous rapportons maintenant une observation qui ne nous est pas personnelle, mais qui nous a paru très intéressante pour les quelques raisons suivantes :

— Elle illustre bien la gravité de certains cas de ménométrorragies de l'adolescence.

— Elle montre aussi combien les moyens thérapeutiques étaient réduits, aveugles et peu efficaces, il y a seulement une quinzaine d'années.

— Elle prouve que certaines formes graves sont parfaitement fonctionnelles puisque :

— Le traitement n'avait ici rien de spécifique et qu'il a agi avec une rapidité sans rapport avec son intervention possible sur les troubles organiques.

— La guérison a été complète et définitive.

Observation N° IV

Résumé de l'observation n° 4 de MARTINEZ-FERRERA
Service du Docteur ROUX-BERGER

Mlle D.-T., âgée de 15 ans, est passée d'urgence dans notre Service dans l'après-midi du 3 juin 1933 venant du Service de médecine générale avec le diagnostic : métrorragies graves incœrcibles, d'apparence essentielles chez une jeune fille, justiciable d'une splénectonie d'urgence.

Histoire de la maladie.

Pas d'antécédents personnels.

Premières règles à 15 ans absolument normales, 3 jours.

Le 2e mois : même aspect, la fin des règles est moins nette, 8 - 9 jours.

Les mois suivants :

Les règles débutent d'emblée avec une abondance inusitée, formées de sang rouge avec gros caillots, les règles ne s'arrêtent pratiquement pas plus de quelques heures : les pertes recommencent surtout dès que l'enfant se lève avec la même abondance et durent les 4 semaines suivantes :

Au moment des règles suivantes dès leur début, nouvelle hémorragie massive continuée par des pertes rouges, persistantes, continues, augmentant au moment où la jeune fille se lève, ne cessant nullement lorsqu'elle est au repos.

Soignée chez elle par plusieurs médecins par la glace, le repos, des piqûres, des transfusions sanguines qui ne donnèrent aucun résultat. En désespoir de voir une amélioration et dans la terreur des prochaines règles, les parents amènent l'enfant dans le service du Docteur May.

Hospitalisée à l'hôpital TENON ;

Les hémorragies ont repris avec une extrême violence le lendemain du jour désigné par les parents comme étant celui des règles normales.

En même temps l'état général de l'enfant s'aggrave rapidement d'une façon inquiétante : pâleur extrême, lassitude intense, le pouls devient presque incomptable autour de 130, la TA s'effondre. On pratique alors d'urgence une première transfusion sanguine de 300 cc. suivie dans la nuit d'une autre de 200 cc., le lendemain d'une troisième transfusion de 250 cc.

Les hémorragies diminuent un peu. On peut alors pratiquer un certain nombre d'examens.

G R : 1.750.000 — G B : 4.680 — Hb 85 %

Temps de coagulation : 9 m. 30 — Temps de saignement : 4 m.

B. W .....; tous examens négatifs.

L'examen clinique est négatif : en particulier pas de signe R.M. ni stigmate de syphilis ou hérédo-syphilis.

Le 3e jour d'hospitalisation : nouvelle reprise de l'hémorragie, aggravation considérable de l'état général. malgré le sérum, malgré une nouvelle transfusion sanguine.

L'enfant est passée d'urgence en chirurgie en vue d'une intervention : éventuellement une spénectonie.

Le 4e jour l'état général est si bas que toute possibilité d'intervention est écartée, l'aspect de la jeune fille est des plus alarmants : d'une pâleur cireuse, presque verdâtre, inerte, réagissant très faiblement, répondant d'une voix éteinte.

Pouls presque imperceptible à 120 — 130.

TA effondrée à 8 — 5 ou 8 — 4 (Vaquez).

La numération globulaire donne : 1.500.000 G.R.

On pratique alors en l'absence de tout signe clinique ou hématologique de spécificité, à 10 heures une première injection intra-veineuse de CyHg.

A 18 heures l'hémorragie avait cessé. L'enfant avait reçu à la fin de la matinée 500 cc. de sérum physiologique intraveineux, et une transfusion sanguine de 250 cc. à 14 heures. Dès 13 heures elle avait commencé à perdre beaucoup moins et à 18 heures ne présentait plus aucun écoulement.

Le 5e jour, après une nuit très calme, l'enfant est méconnaissable, gaie, souriante, ne saigne toujours plus. On supprime désormais les transfusions tout en maintenant le sérum physiologique sous-cutané et on continue le CyHg admirablement supporté jusqu'à la série de 12 injections.

Le 15e jour, la malade sort du service guérie.

Les règles sont revenues normales dès le premier mois. Huit ans après elles le sont toujours et la jeune femme, mariée, est devenue la mère d'un superbe bébé.

CONCLUSIONS

1° *D'après soixante-dix observations empruntées à la littérature et trois cas personnels* de ménométrorragies fonctionnelles de l'adolescence, nous avons essayé de mettre en valeur leurs modalités habituelles, les résultats de l'examen clinique et surtout ceux des examens paracliniques que doit comporter obligatoirement tout bilan gynécologique moderne.

2° *La morphologie générale* de ces malades présente très souvent des anomalies plus ou moins importantes. Cette constatation prouve que les hémorragies peuvent apparaître dans un syndrome plus général caractérisé par des troubles de nombreux appareils.

3° Le lien le plus constant de ces syndromes hémorragiques nous paraît être constitué par *leur allure clinique* d'une gravité d'ailleurs variable. Débutant par des ménorragies, elles se poursuivent par des métrorragies qui vont en s'aggravant vers des hémorragies progressives inéluctables.

4° Dans nos trois cas personnels, *l'utérus* était petit, hypoplasique, par contre un ou les deux ovaires étaient augmentés de volume.

Dans un cas, la vérification opératoire et l'examen anatomo-pathologique ont démontré l'existence d'une ovarite scléro-kystique.

5° Deux de nos observations peuvent être interprétées à la lumière des examens paracliniques comme des « *hyperfolliculinies relatives* », c'est-à-dire comme la traduction d'un déséquilibre « folliculine-progestérone » avec insuffisance progestative et absence de signes d'ovulation.

6° La troisième ne traduit pas de déséquilibre hormonal apparent mais est caractérisée par un *aspect sclérokystique* de l'ovaire à la fois macro et microkystique.

7° Une très belle observation (Martinez-Ferrera) que nous reproduisons évoque l'hypothèse d'une *pathogénie anaphylactique* reposant sur un trouble local au niveau de l'utérus.

8° Le rôle de l'hérédo-syphilis, des hémogénies frustes, des infections générales ou locales ne saurait être oublié dans la pathogénie de ces syndromes.

Cependant les troubles du développement général, le déséquilibre hormonal « folliculine-progestérone », l'absence d'ovulation et les anomalies de réponse du récepteur utérin nous ont paru des *facteurs étiologiques* beaucoup plus importants.

9° Devant cette incertitude étiologique, *le traitement* est difficile et sera souvent symptomatique.

Il faut souligner le rôle capital de la mise au repos, du changement de milieu et des moyens psychothérapiques qui donnent souvent des améliorations spectaculaires.

10° *Les traitements hormonaux*, excluant en général les hormones mâles et les œstrogènes isolés, viseront par l'emploi de la progestérone seule ou associée aux œstrogènes, à arrêter les hémorragies, puis à favoriser le rétablissement du fonctionnement cyclique de l'ovaire et de l'utérus.

11° *Dans les cas graves*, rebelles à ces traitements, deux attitudes principales sont possibles :

— Avec Sutherland et Pecorone, abraser la muqueuse malade et essayer de refaire un cycle en donnant des œstrogènes puis de la progestérone de façon systématique.

— Essayer par un bilan hormonal précis, de déceler le trouble en cause afin de le corriger électivement.

Cette deuxième attitude sera peut-être celle de l'avenir, mais il est encore trop tôt pour la juger.

12° Quelle que soit la méthode utilisée, tous les auteurs s'efforcent de faire rendre au traitement médical, associé ou non au curetage, le maximum d'efficacité, pour éviter à ces jeunes filles les inconvénients graves du traitement radical physiothérapique ou chirurgical, qui suivrait fatalement son échec.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :

Pour le doyen, l'Assesseur :

M. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président du Jury :

J. MAGENDIE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Bordeaux, le 1er Décembre 1954.

Le Recteur de l'Académie,

E. DELAGE.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Aiquel, J., Algunas consideraciones sobre la hiperplasia glandular del endometrio. *Bol. Soc. chilena obst. y ginec*, 1949, **14**, 245-257.

Albeaux-Fernet, Busser, Zerah, Biopsies cyto-hormonales de l'endomètre et frottis vaginaux; résultats comparés, *Sem. Hôpitaux*, 1950, **26**, 4880-5.

Allen, W.-M., Heckel, G.-P., The effect of progesterone in adolescent girls and young women with functionnal uterine bleeding. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1942, **49**, 984-998.

Bachelier, G., Métrorragies virginales essentielles. *Thèse Paris*, 1899, 152.

Barthelmez, G.-W., Menstruation. *J.A.M.A.*, 1941, **116**, 702.

Béclère, Cl., Diagnostic hormonal et traitements hormonaux en gynécologie. 1 vol., Masson, Paris, 1946.

Bédrine, H., La thérapeutique hormonale à travers les données de la biopsie d'endomètre. *C.R. Soc. Gynec. Obst.*, 1952, **22**, 293-5.

Bickers, W., Richmond, V., Ethinyl œstradiol in the treatment of metrorrhagia. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1946, **51**, 100-3.

Binet, A., Delacotte, J., Quelques résultats de cœlioscopie en gynécologie et en pathologie abdominale. *Revue méd. Nancy*, 1953, **74**, 454-463.

Blatt, M., Wiesbader, H., Kupperman, H., The control of functionnal uterine bleeding by the oral administration of progesterone and methyltestosterone, *J. Clin. Endocr.*, 1953, **13**, 868.

Bloch, J. Pathogénie des méno-métrorragies fonctionnelles de l'adolescence. *Gynécologie-Obst.*, 1939, **40**, 5-47.

Bory, R., L'hyperfolliculinie. *Gaz. médicale.* 1954, **61**, 781-789.

Bouché, Hustin, Chocs thérapeutiques contre chocs morbides. 1 vol., Masson, Paris, 1922.

Bourdeaux, E., Les ménorragies de la puberté par dyscrasie sanguine. *Thèse Paris*, 1919, 120.

Brétéché, M., L' « hyperfolliculinie »; réaction de terrain. *C.R. Soc. fr. Gynéc. Obst.*, 1952, **23**, 250-3.

Burch, L.-E., Relation of endometrial hyperplasia to menstrual disorders, with some remarks on treatment. *South. Med. J.*, 1950, **43**, 112-5.

Campbell, G.-A., Maloney, P., Pædiatric endocrinology. *Canadian M.A.J.*, 1950, **56**, 158-164.

Cotte, G., Réflexions sur le traitement des métrorragies des jeunes filles. *Gynécologie Obst.*, 1939, **40**, 159-165.

Cotte, G., Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. 1 vol., Masson, Paris, 1949.

Croizat, P., Troubles endocriniens et syndromes hémorragiques. *Le Sang*, 1952, **23**, 251-291.

Dalsace, S., Séméiologie de l'ovaire scléro-kystique. *Gynécologie pratique*, 1953, **4**, 219-220.

Decourt, J., Rapport à la deuxième réunion d'Endocrinologie. 1 vol., Masson, Paris, 1953.

Douay, E., XI[e] Congrès Ass. Gyn. Obst. *Gynécologie Obst.*, 1939, **40**, 178-9.

Dousdebés Mme, Les métrorragies virginales rebelles au traitement médical. *Thèse Paris*, 1923, 114.

Dubreuil, G., Mayer, G., L'étude histologique des ovaires dits scléro-kystiques. *Gynécologie pratique*, 1953, **4**, 216-7.

Ernst-Thivollet, Suzanne, Les métrorragies de l'adolescence de cause utérine. *Thèse Paris*, 1922, 53.

Flamand, C., Syndrome clinique dit hyperfolliculinie. *Acta clinica belgica.* 1950, **5**, 320-334.

Morphogramme dans les états d'hyperfolliculinie. *Ann. endocr.* 1952, **13**, 468-478.

Flamand, C., Simon, J., Spehl, E., Action de divers stéroïdes non virilisants dans l'hyperfolliculinie humaine. *Ann. Endocr.*, 1952, **13**, 883-9.

FLORIMONT-POGGIOLI, Mme. A propos de deux observations d'hémorragies de la jeune fille. *Bull. Ass. Gynéc. Obst.*, 1949, **1**, 129-130.

FRANK, R.-T., GOLDBERGER, M.-A., SPIELMAN, F., Present endocrine diagnosis and therapy. *J.A.M.A.*, 1934, **103**, 393-408.

GAIFAMI, P., Ueber die Beziehungen bei Hamophilie. *Monat. f. Geb. u. Gyn.*, 1909, **19**, 417.

GARÈS, R., BONAFOS, M., L'hyperfolliculinie : maladie réactionnelle. *Revue fr. Gynéc. Obst.*, 1952, **47**, 264-9.

GIACCHÉ, N., Menorragie e metrorragie della puberta da disfunzione utero-ovarica. *Monitore obstetrico-ginec.*, 1937, **9**, 1.

GREEN-ARMYTAGE, V., Les hémorragies utérines fonctionnelles. *Gynécologie pratique*, 1950, **1**, 13-20.

GREENBLATT, R., BARFIELD, W., Hormonal control of functionnal uterine bleeding. *Am. J. Obst. Gynec.* 1952, **63**, 153-7.

HERSCHBERG, A.-D., Premiers résultats du traitement des états de sensibilisation à la folliculine. *C.R. Soc. fr. Gyn. Obst.*, 1952, **22**, 90-2.

HERSCHBERG, A.-D., HUIDOBRO, H., Rôle des médiateurs chimiques dans l'action œstrogénique. *C.R. Soc. fr. Gyn. Obst.*, 1953, **23**, 229-231.

HIRTSCHMAN, F., ADLER, L., Derbau der Uterus scheimhaut der geneschlechtsreifen weibes mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation. *Mon. f. Geb. u. Gyn.*, 1908, **27**, 1.

JACOBY, A., ROBBINER, B., Clinical evaluation of testosterone propionate and methyltestosterone in dysmenorrhea and menometrorragia. *Am. J. Obst. Gyn.*, 1943, **45**, 697-700.

JAYLE, M. & Coll. Exploration biochimique, biologique et cytohormonale d'un cycle menstruel. *Ann. Endocr.*, 1950, **11**, 545-570.

JAYLE, M., VALLIN, Y., Pathogénie et traitement de l'hyperfolliculinie. *C.R. Soc. fr. Gyn. Obst.*, 1950, **20**, 201-210.

JOACHIMOVITZ, R., Des causes inconnues des hémorragies juvéniles et préclimatériques. *Gynécologie. Obst.*, 1936, **27**, 697-704.

KOCK, S.-W. Etapos evolutivas de la insuficiencia genital ovarica primaria. *Obst. y. Ginec. latino-am.*, 1949, **7**, 203-220.

KREIS, J., Diagnostic et thérapeutique des méno-métrorragies fonctionnelles de l'adolescence. *Gynécologie Obst.*, 1939, **40**, 48-99.

KURZROK, L., STREIM, L., Menorrhagia. Treatment with intravenous œstradiol. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1953, **65**, 1318-1320.

LAFFARGUE, P., LUSKAN, R., Les hyperplasies fonctionnelles adénomatoïdes du stroma ovarien. *La Presse Méd.*, 1951, **59**, 403-6.

LAFFARGUE, P., Hémorragies rebelles traitées par radiumthérapie. *Gynécologie Obst.*, 1952, **4**, 711.

LAFFONT, A., BENHAMOU, E., Contribution à l'étude des ménométrorragies fonctionnelles de l'adolescence en milieu Nord-Africain. *Gynécologie Obst.*, 1939, **40**, 169-173

LATOUR, A.. De la métrite hémorragique fongueuse chez la vierge et de son traitement par le curetage. *Thèse Paris*, 1896, 1221.

LÉVY-SOLAL, MINKOWSKI, Résistance vasculaire et hormones sexuelles; baisse de la résistance vasculaire pendant le travail. *Bull. Assoc. Gynéc. Obst.*, 1949, **25**, 22-4.

MAGENDIE, CATOR, Mme I. BERNARD, Nouvelle technique de coloration des frottis vaginaux. *C.R. Soc. fr. Gynéc. Obst.*, 1950, **20**, 145-6.

MAGENDIE, J., Technique et applications pratiques des frottis vaginaux. *J. Méd. Bordeaux*, 1951, **127**, 67-77. *Gyn. Basel*, 1951, **132**, 148-153.

MAGENDIE, J., REBOUL, DELORME, PÉROTIN, HERPÉ. Pneumopelvigraphie et gynécographie en gynécologie. *Bordeaux chir.*, 1954, **24**, 117-124.

MARCEL, E., FERRIER, M., PYE, A., Impressions sur l'allergie en gynécologie. *Gynécologie pratique*, 1954, **5**, 41-52.

MARTINEZ-FERRERA, R., L'état ménorragique de l'adolescence. *Thèse Paris*, 1941, 368.

MERCIER, M., Les frottis vaginaux; leur valeur en endocrinologie. *C.R. Soc. fr. Gynéc. Obst.*, 1953, **23**, 123-9.

MICHON, L., BRANSILLON, E., Contribution à l'étude des hémorragies utérines des jeunes filles; leur traitement par la transfusion de sang. *Gynécologie Obst.*, 1927, **15**, 279-299.

Mileff, A., Sur la structure histologique de la muqueuse vaginale de la femme au cours des aménorrhées et des métrorragies fonctionnelles. *Gynécologie Obst.*, 1939, **40**, 440-460.

Morales, J., Patologica y clinica ginecologicas. 1 vol., El Ateneo ed., Buenos-Aires, 1951.

Moricard, R., Isolement clinique d'états pathologiques déterminés par une diminution de la réceptivité utérine à l'action de la folliculine (métrose de réceptivité). *Bull. Soc. Gynéc. Obst.* 1936, **25**, 533-8.

Netter, A., Gynécologie, 1 vol., Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1954.

Netter, A., Les traitements modernes des hémorragies génitales. Entretiens de Bichat, 1953, 173-6.

Novak, E., Martzloff, K.-H., Hyperplasia of the endometrium, a clinical and pathological study. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1924, **8**, 385.

Palmer, R., L'abrasion biopsique et l'étude de la courbe thermique dans les ménométrorragies de l'adolescence. *Gynécologie Obst.*, 1939, **40**, 157-9.

Paucot, M., XI[e] congrès Ass. Synéc. Obst. *Gynécologie Obst.*, 1939, **40**, 165-7.

Pecorone, R., Nuestra conducta therapeutica actual en al tratamiento de la metrorragia disfuncional juvenil. *Obst. y Ginec. Latino. Am.*, 1951, **9**, 423-431.

Perotin, F., Contribution à l'étude du radiodiagnostic en gynécologie; la pneumo-pelvigraphie et la gynécographie. *Thèse Bordeaux*, 1954, 46.

Pescetto, G., Antiistaminici sinteciti et esculetina nelle menometrorragie funzionali. *Folia Gyn.*, 1948, **18**, 6.

Pundel, M., Mme I. Bernard, Renseignements pratiques histophysiologiques que l'on peut déduire de l'étude de la cytologie vaginale. *C.R. Soc. fr. Gynéc. Obst.*, 1950, **20**, 211-3.

Reboul, Mme, Les ménorragies de la puberté. *Thèse Paris*, 1924, 57.

Robson, Duthie, Capillary resistance and adrenocortical activity. *British Med. J.*, 1950, **2**, 971-7.

Ross, J.-W., Gill, C.-M., The use of stilbestrol in abnormal gynecoligic bleedings. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1948, **56**, 723-6.

Schmid, M., Métrorrhagies et métrite hémorragique. *Thèse Paris*, 1896, 453.

Schroeder, R., Der anat. u. klin. Begriff der Metropathia hemorragica. *Zbl. Gynäk*, 1920. **44**, 1401.

Sutherland, A.-M., Uterine hemorrhage in puberty and adolescence. *Glasgow Med. J.*, 1953, **34**, 496.

Thoyer-Rozat, J., Les ménorragies par anomalie de desquamation de l'endomètre. *Sem. Hôpitaux*, 1953, **29**, 1198-1200.

Ulrich, P., De l'insuline dans le traitement des méno-métrorragies d'origine ovarienne. *C.R. Soc. fr. Gynéc. Obst.*, 1935, **5**, 115-128.

Van den Driessche, R., Jaworski, Z., Les antihistaminiques de synthèse en gynécologie et obstétrique. *Bruxelles méd.*, 1950, **18**, 957-971.

Vogt, E., Ueber Beziehungen zwischen Insulin und ovar und ihre therapeutische Verwertung. bei der Behandlung von uterus blutungen. *Zbl. Gynäk*, 1927, **51**, 719-735.

Weill, J., Mme Bernfeld, Bezos, A., Bezos, D., Etude des troubles menstruels chez la fillette par les frottis vaginaux. *Archives fr. Pediat.*, 1952, **9**, 39-54.

Weill, P.-E., Isch Wall, Les hémorragies utérines sans lésions utérines. *Le Sang*, 1935, **9**, 672-691.

Zara, M., Gynécologie; les troubles fonctionnels du cycle génital. 1 vol., Ed. Heures de France, Paris, 1953.

Zondeck, B., Primäre polyhormonale Amenorrhœ mit glandulärcystich hyperplastischer Schleimhaut. *Acta Obst. Gynec Scandin.*, 1934, **13**, 309-314.